UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1970 - N°

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE L'ANÉMIE DE FANCONI

A propos de cinq observations

THESE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ (MÉDECINE)

présentée et soutenue publiquement le Mars 1970

par

CAMARA Naby

né le 7 Avril 1940 à Boffa (R. Guinée)

Membres du Jury :

M^me^ **A. BENALLEGUE,** Professeur (Clinique Médicale Infantile)	**Président**
M. S. SLIMANE TALEB, Professeur (Histologie et Embryologie) . .	**Juges**
A. KHATI, Maître de Conférence Agrégé (Clinique de Pédiatrie et de Puericulture)	
P. COLONNA, Maître de Conférence Agrégé (Hématologie) . .	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536522_0020

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1970 - N°

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE L'ANÉMIE DE FANCONI

A propos de cinq observations

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mars 1970

par

CAMARA Naby

né le 7 Avril 1940 à Boffa (R. Guinée)

Membres du Jury :

M^me^ **A. BENALLEGUE,** Professeur (Clinique Médicale Infantile)	**Président**
M. S. SLIMANE TALEB, Professeur (Histologie et Embryologie) . .	Juges
A. KHATI, Maître de Conférence Agrégé (Clinique de Pédiatrie et de Puériculture)	
P. COLONNA, Maître de Conférence Agrégé (Hématologie) . .	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie cette thèse :

A son excellence AHAMED SEKOU TOURE Président de la République de Guinée et à son épouse Madame ANDREE TOURE auquels je dois tout pour ma formation, ils m'ont très tôt adopté et leur affection ne m'a jamais fait défaut.

En gage de reconnaissance et profonde grattitude.

A la mémoire de mon père et de ma mère.

J'aurai toujours le regret de ne pouvoir les compter ici parmi nous.

En témoignage de ma reconnaissance.

A mes frères et soeurs

A mes oncles

En témoignage de ma profonde affection.

A notre Maître, et Président de thèse,
Madame le Professeur BENALLEGUE.

Vous avez fait le grand honneur de présider le jury de notre thèse.

Vous nous avez accueilli avec la plus grande bienveillance au cours de notre stage.

Vous avez fourni une bonne partie du matériel de ce travail et avez veillé à sa réalisation en nous faisant profiter de votre érudition et de votre expérience.

Nous ne pouvons que très imparfaitement vous témoigner ici notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur S.TALEB

Cher Maître, vous nous avez accueilli dans votre laboratoire trois années durant, et vous nous avez prodigué votre sympathie.

Nous avons été séduit par votre enseignement vivant et éclairé et par votre grand coeur et vos encouragements sont pour nous un précieux réconfort.

Nous sommes sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger au jury de notre thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé A.KHATI

Vous nous avez toujours prodigué des conseils bienveillants et témoigné d'une amabilité en toute circonstance.

Vous nous avez fourni une partie du matériel de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé P.COLONNA,

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse et nous avez guidé dans son élaboration.

Nous n'oublierons jamais le stage que nous avons effectué dans votre service où nous avons profité de votre enseignement et où nous avons pu apprécier vos grandes qualités humaines.

Vous avez en plus accepté de siéger à notre jury.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre fidèle attachement.

Au Docteur R.M.HAMLADJI

L'aide précieuse et la bienveillante attention qu'elle nous a accordées dans la conduite de ce travail furent pour nous d'un grand secours.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre gratitude.

A mes Maîtres.

A mes amis.

A mes collègues.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

INTRODUCTION

Individualisée par FANCONI en 1927,"l'anémie infantile pernicieuse", considérée comme relativement rare, a pourtant fait l'objet de nombreuses publications, et elle semble plus fréquente qu'on ne le pensait il y a quelques années. Une meilleure connaissance de ses aspects cliniques, très variés, en permet probablement plus souvent le diagnostic.

La bibliographie, de plus en plus abondante a permis d'en faire une étude complète sur le plan clinique et physiologique (voir par exemple J.BERNARD 1958). Dans un très récent travail, FANCONI fait le point de nos connaissances sur cette "Panmyélopathie constitutionnelle" dont 160 cas environ ont déjà été publiés (1968).

Une pancytopénie chronique par insuffisance médullaire, une pigmentation cutanée anormale, des malformations squelettiques, tels sont, avec le caractère familial de l'affection, les quatre éléments principaux du syndrome.

Nous avons eu l'occasion d'observer deux cas d'anémie de FANCONI à la Clinique Hématologique de M$_u$stapha, deux cas dans le service de Clinique Pédiatrique de parnet, et un cas à la Clinique Pédiatrique de M$_u$stapha.

Nous nous proposons de verser ces nouvelles observations au dossier de l'anémie de FANCONI et de comparer nos propres constatations à celles consignées dans la littérature mondiale.

Nous envisagerons dans une première partie, de présenter l'anémie de FANCONI dans ses aspects clinique, étiologique, pathogénique et théra eutique.

Puis nous exposerons nos propres cas : nous remercions ici Madame le Professeur BENALLEGUE, Monsieur le Professeur KHATI et Monsieur le Professeur agrégé COLONNA qui nous ont permis d'en faire état ainsi que les médecins de la Clinique Hématologique à qui nous devons, sauf indication contraire, l'étude cytologique.

Enfin nous rassemblerons ces données personnelles pour les comparer à celles d'autres auteurs .

H I S T O R I Q U E

En 1927, G.FANCONI, à ZURICH, publie la première observation concernant trois frères présentant des troubles congénitaux identiques : anémie grave, hyperchrome et macrocytaire, une pigmentation cutanée, un retard de développement, une insuffisance génitale et diverses malformations. La mort survient dans les trois cas en moins d'un an malgré le traitement antianémique. A cause du caractère hyperchrome et macrocytaire de l'anémie, FANCONI concluait à une anémie infantile familiale perniciosiforme de type spécial.

En 1929, UELINGER publie la deuxième observation concernant un cas sporadique sans caractère familial. A l'anémie s'ajoutaient la neutropénie et la thrombopénie. Des malformations viscérales, uro-génitales et pulmonaires sont découvertes à l'autopsie. Il ajoutait au tableau clinique initial des malformations des pouces et de l'appareil urinaire.

Un tableau semblable est décrit en 1933 par VAN LEEUWEN : malformations des pouces et de l'appareil urinaire, pas de caractère familial. La malade subit une splénectomie qui entraine une amélioration sensible avec stabilisation des troubles pendant trois ans.

En 1938, P.E.WEILL publie la première observation en FRANCE ; elle concerne deux frères issus d'un mariage consanguin. L'un d'eux est considérablement amélioré et stabilisé pendant plus de deux ans par l'administration de propionate de Testostérone. Le même auteur décrit un cas sporadique, chez une petite fille. Il insistait sur les manifestations endocriniennes de la maladie.

Pendant les années suivantes, les publications sont de plus en plus fréquentes en Europe et en Amérique, enrichissant la sémiologie sans apporter de notion pathogénique précise. Elles proviennent de Suède (HJORTH 1940), d'Angleterre (DACIE et GILPIN, 1944 ; BEAUTYMAN, 1950), de France (HEUYER et coll., et CATHALA et AUZEPY: 1945), des USA (ESTREN, SUESS et DAMASHEK, 1947); DIAMOND, 1950), du Chili (JIMEZ de ASUA,1947), de Suisse (ZELLINGER et ZOLLINGER, 1946 ; GASSER et ZELLWEGER, 1950 ; BAUMAN en 1951, relève au total 18 cas dans la litterature mondiale), d'Allemagne (ROHR rapporte en 1948 deux cas observés chez des adultes). Depuis 1951, les observations se sont multipliées considérablement et la maladie a été rencontrée le peu partout dans monde : en GRECE par CASSIMOS et ZANNOS (1952), en Italie par CRAISALLI et SANSONE (1952), en HONGRIE par BARTA et TOSZEGY, en Mougoslavie par JERAS (1953), en TURQUIE par DEMIRAG (1952), en Espagne par JEMINEZ-DIAZ et coll (1952), au JAPON par HIGASHI et coll (1953), en AFRIQUE du Sud par KESSEL et COHEN (1953), au CANADA par LYNCH et coll (1954) et par DELAGE (1956), en URUGHAY par NEGRO et coll (1953). En 1958 P.BOIVIN et coll ont retrouvé 79 observations publiées auxquelles ils ont joint trois cas personnels.

Ce n'est que depuis une douzaine d'années que commencent les recherches physiopathologiques avec l'étude de Mc CABE en 1957 et surtout en 1958, les travaux de J.BERNARD et ses collaborateurs qui étudient la cinétique érythrocytaire au moyen d'isotopes radioactifs

/ DEFINITION /

L'anémie de FANCONI se présente comme une maladie constitutionnelle caractérisée par un nanisme ou un retard statural marqué, associé à un plus ou moins grand nombre de malformations dont l'une, contante, est une insuffisance bhronique de la moëlle osseuse. Celle-ci entraine une pancytopénie sanguine dont le signe le plus évident est l'anémie. Elle finit dans la plupart des cas par aboutir à la mort après un temps variable au milieu de signes d'hémopathie, qui peuvent prendre l'aspect d'une aplasie médullaire ou d'une leucose aigue.

/ ETIOLOGIE /

INCIDENCE FAMILIALE :

Son caractère familial est évident dans les deux tiers des cas publiés dans la littérature; 47 cas sur 103 représentent 20 familles dans la thèse de MOULIN inspirée par JEUNE (Lyon, 1960). La consenguinité des parents est retrouvée une fois sur cinq ; l'existence des malformations mineures du même type dans les familles où il existe des cas de maladie de FANCONI est asser fréquente. Il est donc probable qu'il s'agit d'une maladie héréditaire (figure n° 1).

L'enquête familiale est souvent difficile car il est souvent impossible de savoir si un enfant de la fratrie mort en bas âge a été victime de la maladie. JEUNE dans son observation avait retenu les cas des enfants qui étaient porteurs des malformations congénitales.

% du nombre total des observations.

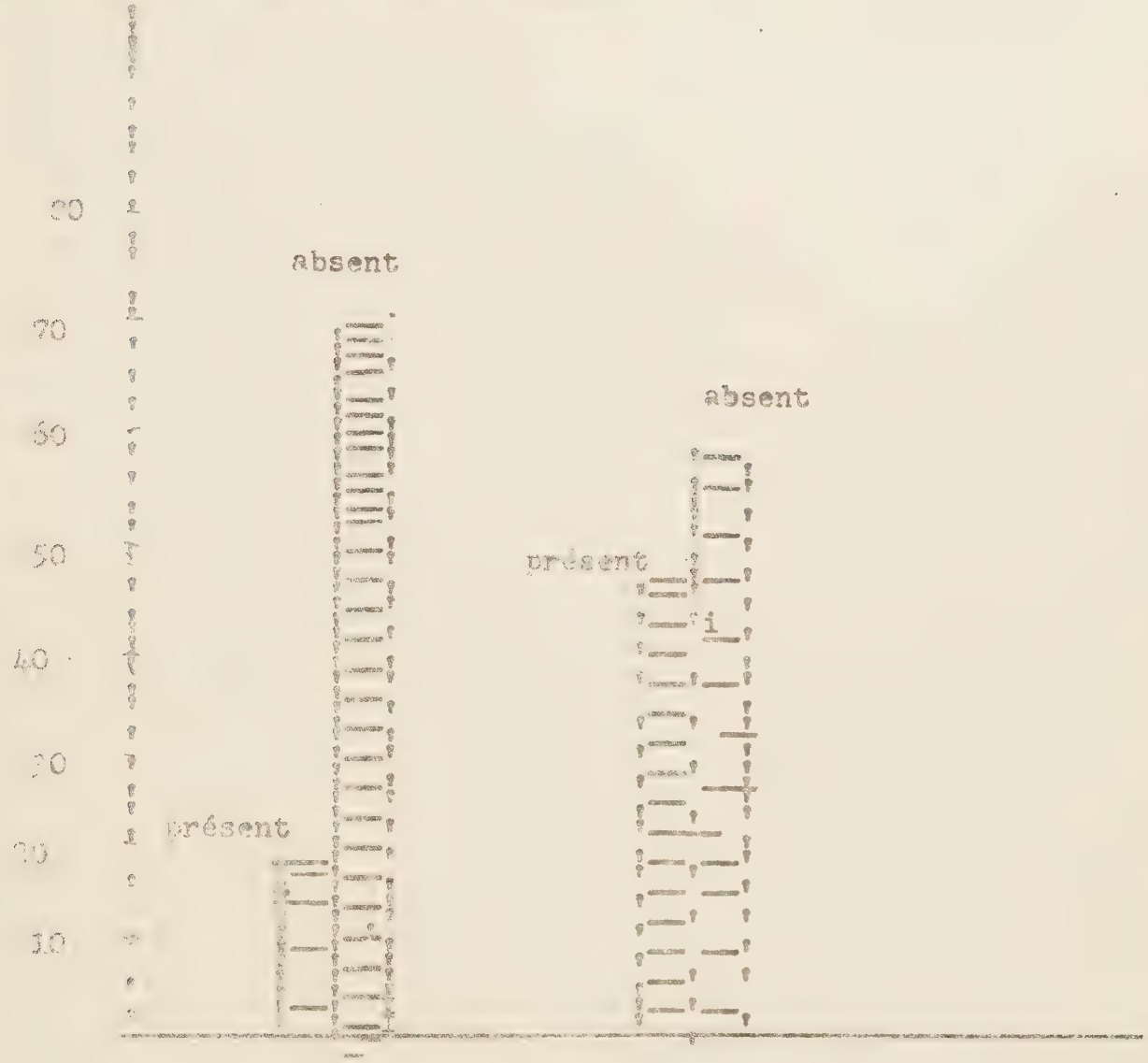


Fig n°1 - Caractère héréditaire(d'après les données extraites de la litterature par J.BERNARD)

En tenant compte de tous les cas probables, JEUNE obtenait dans les fratries étudiées un rapport du nombre des enfants atteints au nombre des enfants indemnes de 1/2,5. Ce rapport, étudié selon la méthode de LENZ et OGBEN (1951) permet de conclure à la probalité d'une fréquence voisine de 25%, celle-ci correspond à la fréquence qu'induit théoriquement une transmission selon le mode récessif. En faveur de ce mode de transmission on doit encore indiquer la fréquence avec laquelle est retrouvée la consanguinité de parents de fratrie atteinte (celle-ci a été retrouvée dix fois sur trente huit familles pour lesquelles on l'a recherchée).

Son enquête ne lui a pas revélé une fréquence d'avortement chez les mères d'enfants atteints de l'affection plus élevée que dans la population normale. Il n'y a pas non plus davantage de morts à la naissance dans les fratries de ces malades. Signalons le cas d'une mère atteinte de maladie de FANCONI qui a mis au monde un enfant porteur d'une microcéphalie et d'une meningocèle, d'ailleurs mort après quelques jours.

Dans plusieurs familles on retrouve des anomalies congénitales isolées, non associées à des signes hématologiques chez des cousins germains, des oncles et des tantes des enfants atteints de l'affection.

Ce fait est cependant relativement rare. On ne trouve dans aucun des cas d'anomalies chez les parents des malades. On ne connait pas de prédispositions raciales.

D'après DANIEL, la consanguinité des parents a été retrouvée dix fois sur cinquante deux familles spécialement étudiées sur le

% du nombre total des observations.

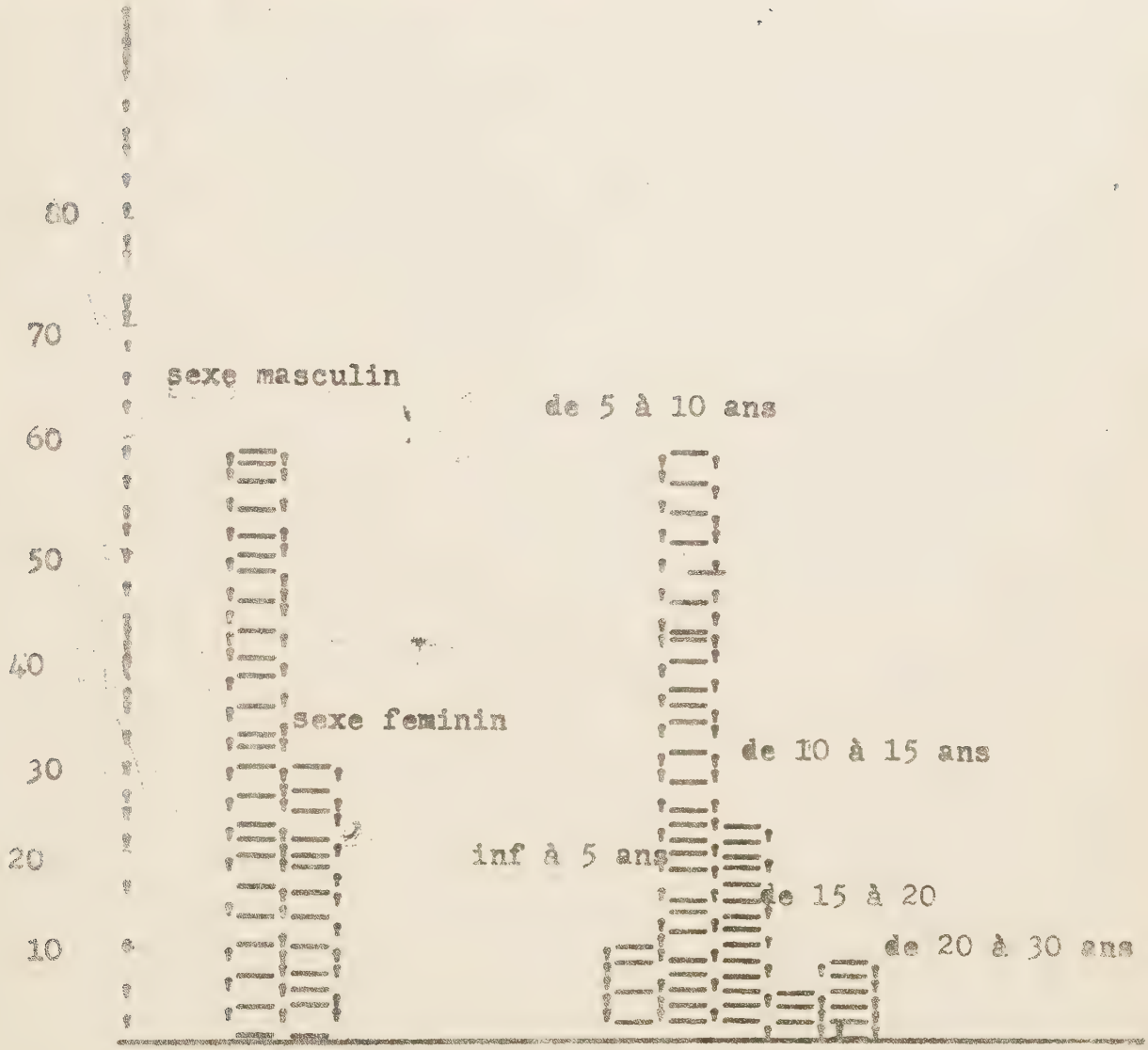


Fig n°2(D' après les données de la litterature extraites par J.BERNARD)

(1) Age et sexe du sujet atteint de maladie de FANCONI

(2) Age du debut des signes hématologiques

plan génétique. En outre, il peut exister des formes complexes à l'intérieur d'une même fratrie, il arrive souvent que chez les frères et soeurs d'un enfant atteint on ne retrouve que certaines des malformations habituelles à la maladie en l'absence de toute anomalie hématologique. L'absence de malformations congénitales ou d'anomalie hématologiques chez les parents avait conduit certains auteurs à considérer la maladie de FANCONI comme transmise par une tare nécessive, exprimée seulement chez les porteurs homozygotes. Mais on pourrait tout aussi bien admettre une hérédité dominante intermédiaire, forme particulière où la tare est bénigne, manifestée par des troubles mineurs, ou inapparente chez le sujet hétérozygote, révèlée dans sa forme complète à l'état homozygote.

AGE ET SEXE

La maladie de FANCONI est essentiellement une maladie de l'enfance et, dans la plupart des cas elle se révèle entre cinq et dix ans. Les débuts précoces sont exceptionnels ; quatre cas se sont révélés avant l'âge de trois ans ; les débuts après vingt ans sont également très rares, il en existe cinq dans la littérature. Elle est plus fréquente chez le garçon que chez la fille.

(Age et sexe de sujets atteints de maladie de FANCONI ; figure n° 2 d'après les données extraites de la littérature par J.BERNARD).

/CLINIQUE /

Circonstances de découverte

Le diagnostic n'est posé que lorsque l'anémie devient nette, souvent à l'occasion d'une infection, généralement dans la seconde enfance, l'âge moyen étant de huit ans et demi. Pourtant les manifestations squelettiques et cutanées sont beaucoup plus faciles à

voir que les anomalies sanguines. Dans la plupart des observations les signes hématologiques existaient longtemps avant que le diagnostic ait été posé, ou bien l'anémie, ayant été reconnue et non traitée, est restée longtemps bien tolérée avant de prendre une allure évolutive grave.

LE TABLEAU CLINIQUE

Il parait préférable de commencer la description de cette maladie par celle des signes cliniques qui sont facilement visibles. Elle comporte une énumération des malformations inconstantes certes, mais dont certaines sont si fréquentes et si caractéristiques qu'elles devraient entrainer systématiquement une exploration hématologique. Nous étudierons d'abord ces malformations, ensuite les anomalies sanguines qui sont constantes et conditionnent la gravité de l'affection. Les malformations les plus caractéristiques et les plus évidentes sont : la pigmentation cutanée, le retard staturo-pondéral, les malformations squelettiques, les malformations neuro-sensorielles. Les malformations endocriniennes, les malformations viscérales sont plus rares.

1) LA PIGMENTATION CUTANEE : Elle est la manifestation la plus fréquente (72%) des cas colligés par BOIVIN et BOUSSER . Elle peut revêtir deux aspects différents : celui de taches "café au lait " arrondies ou ovalaires, de tailles variables, siègeant surtout le thorax et l'abdomen et laissant entre elles de larges espaces de peau saine. Beaucoup plus souvent la pigmentation est diffuse, intéressant les aisselles et les aines, les organes génitaux, la ligne blanche abdominale, le cou et la racine des cheveux.De vastes aires pigmentées peuvent siéger sur le thorax et l'abdomen. Cette mélanodermie n'existe pas à la naissance, elle apparait plus ou moins précocément après un temps de latence et fonce progressivement. Des tâches identiques peuvent être retrouvées sur les muqueuses, beaucoup

plus rarement. Généralement ces taches apparaissent à un âge tardif, avant l'installation des troubles hématologiques ou après ceux-ci. Cette surcharge pigmentaire est de nature mélanique, elle ne doit pas être confondue avec une éventuelle hémosidérose post transfusionnelle.

Cette pigmentation anormale, signalée dans la plupart des observations, mais variable dans son étendue et son intensité et d'apparition plus ou moins précoce ; elle est notée dès la naissance dans quelques observations (observations de NEIL et ZELLINGHER). Le plus souvent elle apparait dès les premières années de la vie, précédant les signes hématologiques de plusieurs années.

Certains auteurs soulignent l'aspect non homogène des zones pigmentées : aspect réticulé (décrit par COWDEL), taches achromatiques au sein de la pigmentation (décrit par ZELLINGUER) des lésions de vitiligo existent dans plusieurs cas (selon NEGRO, LEVY, FRANCIS). MACCIOTA note dans une de ces observations des taches assez grandes, arrondies, au niveau desquelles la peau atrophique est dépigmentée, mais le bord des taches étaient hyperpigmenté. L'étude histologique de la peau a été effectuée par quelques auteurs ; l'atrophie cutanée est signalée par SILVER ZELLWEGER ; le pigment est de la Mélanine (FANCONI, ZELLWEGER BARTA, FRANCIS et COWDELL) ; secondairement il peut y avoir des dépôts d'hémosidérine (RHOR et collaborateurs). Les muqueuses par contre sont habituellement respectées ; des tâches brunes de la muqueuse buccale sont signalées dans un cas de RHOR et un autre de ZELLWEGER.

Les caractères de l'atteinte cutanée plaident en faveur d'un état dysplasique de l'épiderme. BAZEX et DUPRE ont rapporté en 1957 l'observation d'un jeune garçon présentant une dyskématose congénitale,

secondairement associée à une myopathie-constitutionnelle. J.BODOLSKI et collaborateurs, en 1963, confirment l'existence de l'association d'une dyskématose congénitale et d'une myopathie, association qu'ils proposent de nommer syndrome de Fanconi-Zinsser. Outre la pancytopénie, ce syndrome comporte une atrophie cutanée avec hyperpigmentation, une dystrophie unguéale, une leucoplasie de la bouche et parfois de l'anus, un hypogonadisme, plusieurs membres d'une fratrie peuvent être touchés plus particulièrement les garçons.

2- RETARD STATURO-PONDERAL -

Un retard staturo-pondéral est signalé chez 44 malades dans la série de JEUNE comportant au total 60 observations ; il peut s'agir d'un véritable nanisme harmonieux comme en font foi les mensurations segmentaires rapportées par quelques auteurs. L'hypotrophie staturale existe dans 87% des cas. L'enfant se présente comme un nain hypophysaire (GRISLAIN).

La microcéphalie est notée 26 fois dans la même série et contribue à donner à l'enfant un visage assez caractéristique. COWDELL signale chez deux de ces malades un petit cerveau avec atrophie corticale à l'autopsie.

3- LES MALFORMATIONS SQUELETTIQUES:

63% d'entre elles siègent aux mains, elles intéressent surtout les premiers métacarpiens et les pouces. Celui-ci peut être simplement petit, malformé, et non opposable ; cette anomalie étant uni ou bilatérale. Le pouce peut n'être rattaché que par les parties molles ou manquer complètement. Dans la série de BOIVIN une absence des pouces est notée, bilatérale dans sept observations,

unilatérale dans huit, associée dans six cas à l'atrophie du pouce opposé. L'atrophie est bilatérale dans neuf cas, unilatérale dans quatre. Dans trois cas on note la bifidité de la phalange distale et dans deux l'allongement de la deuxième phalange. Dans toutes les aplasies ou hypoplasies du pouce, le premier métacarpien est soit absent, soit atrophique. Un allongement du premier et deuxième métacarpien existe dans les trois cas de DELAGE. Les autres doigts sont normaux. Quelques fois la main est petite dans son ensemble. Le cinquième doit peut être incurvé à la manière du cinquième doigt mongolien.

L'atrophie des muscles de l'éminence thenar s'associe à ces malformations, l'absence d'opposition s'associant aux malformations des pouces.

Aux carpes, l'anomalie la plus fréquente est le retard d'apparition de noyaux d'ossification (12 cas colligés par JEUNE et Collaborateurs) ; l'absence du scaphoïde est notée trois fois.

A l'avant bras, l'absence ou l'aplasie du radius existe dans neuf observations souvent associées à une incurvation anormale du cubitus. Cet os est absent ou atrophique dans trois cas. La flexion et l'incurvation radiale de la main sur l'avant bras sont fréquentes lorsque manque le radius. Un cas d'anomalie de l'épaule.

Le membre inférieur est beaucoup moins souvent atteint que le supérieur. La luxation congénitale de la hanche est la malformation la moins rare (quatre cas dans la série de BOIVIN) puis viennent les pieds bots (deux cas dans la même série),l'absence

du calcanéum et les anomalies morphologiques du scaphoide tarsien, ou de la tête fémorale. Un sinus sacrococcygien existe dans deux observations. Au tronc, les anomalies costales sont décrites par FRANCIS et Coll. (hypoplasie de la première côte droite) et VAN BUCHEN (hypoplasie des deuxième et troisième côtes gauches associée à des synostoses vertébfales) ; KILLMAN décrit également des anomalies des vertèbres.

4- LES MALFORMATIONS NEURO-SENSORIELLES :

Les anomalies neurologiques sont discrètes, et doivent être recherchées attentivement : hyperpiexivité tendineuse souvent accompagnée d'un clonus du pied et de la rotule. Sur douze observations une seule fois un signe de BABINSKI est retrouvé, un strabisme, un nystagmus horizontal. Un retard du développement psychique pouvant aller jusqu'à la débilité mentale est fréquent. On peut y joindre deux cas de retard de langage et un cas de bégaiement. Les anomalies signalées chez les malades sont représentées le plus souvent par une microphtalmie (huit cas dans la série de BOIVIN extraits de la littérature) ou un strabisme (dix neuf cas dans la même série parfois associés.

En outre ont été relevés : un ptosis palpébral (HIGASHI), un épicanthus (FANCONI, SILVER, MACCIOTA), un hypertélorisone (DEMIRAG), un nystagmus (REINHOLD), une sclérotique bleue (CRISLLI), une obliquité mongoloïde (FRANCIS), une obstruction des canaux lacrymaux (COWDELL). L'examen du fond d'oeil peut montrer des hémorragies rétiniennes due à des troubles hémorragiques généraux ; un oedème papillaire observé dans les deux cas de LEVY, en rapport avec l'anoxie anémique ; une pigmentation du fond d'oeil (UELLINGER).

Les malformations de l'appareil auditif consistent en une surdité seule (cinq cas dans la série de JEUNE sur les 60 cas extraits de la littérature) ou associée à des malformations anatomiques (trois cas dans la même série). Ces malformations intéressent le pavillon de l'oreille ou le conduit externe : (quatre cas : LEVY, VEHLINGER, GRISALI).

Les autres malformations sont moins fréquentes et généralement moins visibles. On les observe dans un tiers des cas.

5 - LES MALFORMATIONS ENDOCRINIENNES :

L'insuffisance génitale est évidente dans près de la moitié des cas. Le retard du développement des caractères sexuels primaires et secondaire est frappant : les testicules sont trop petits pour l'âge, parfois ectopiques ; la verge est insuffisamment développée, la puberté n'apparait pas ou est retardée, la pilosité peut prendre un caractère gynoïde, la voix ne mue pas et reste grêle. Un infantilisme peut être associé à des malformations génitales telles que l'absence d'un testicule ou un hypospadias.

P.E WEIL, SILVER et col..., VAN BUCHEN, GRISLAIN et coll.., ont décrit une obésité qui, comme dans le cas de P.E WEIL réalise un véritable syndrome adiposo-génital ou s'accompagne d'une gynécomastie. GUINAND-DANIEL et THELIN observent chez un enfant de dix ans des 17 cétostéroïdes à 0,9 milligrammes par jour, les corticoïdes à 0,6 milligramme, un test à l'eau positif et une hyperglycémie provoquée dont la flèche n'est que de 0,20 grammes. Après A C T H, les 17 cétostéroïdes sont à 2,7 milligrammes, les corticoïdes inchangés, le test à l'eau est devenu négatif et l'hyperglycémie provoquée normale.

GENZ, constatant chez une fille de 7 ans une pigmentation et un test de Robinson positif, tente un traitement par la cortisone ; le tableau hématologique n'est nullement modifié mais la pigmentation cutanée s'atténue.

Si l'on joint ces faits aux constatations anatomiques de LEVY, qui trouve des surrénales hypoplasiques avec des plages de nécroses et de celle de SILVER et coll... qui montre la pauvreté des cellules en substances lipidiques, on peut conclure que, dans certains cas, existe très probablement une insuffisance surrénale. Il est tentant de relier insuffisance génitale et surrénale au nanisme harmonieux pour leur attribuer une origine commune hypophysaire. Les observations très récentes de KILMAN et GRISLAIN et collaborateurs sont d'ailleurs décrites comme des pancytopénies terminales d'un nanisme hypophysaire.

L'étroitesse de la selle turcique constatée sur les radiographies par plusieurs auteurs (UEHLINGER, et ZELLINGER et RHOR, COWDELL et coll...) et surtout l'atrophie de l'hypophyse prouvée à l'autopsie par O.IMERSLUND tendent à confirmer l'hypothèse ci-dessus. Cependant les malformations endocriniennes de la maladie de Fanconi sont très inconstantes. Elles sont le plus fréquemment dissociées et de grosses discordances peuvent apparaitre entre aspect clinique et résultat des dosages biologiques. N'en prenons comme exemple que l'enfant observé par SANSONE et GRISALI, chez qui un très gros retard statural et une pigmentation accentuée étaient associée à une élimination normale des 17 cétostéroïdes et de la F S H.

Les malfestations endocriniennes paraissent en outre

d'autant plus évidentes que le sujet est plus âgé. Elles ne sauraient en tout cas expliquer à elle seules la symptomatologie clinique.

L'insuffisance hypophysaire peut elle être la cause du syndrome hématologique ? On connait en effet, les anémies hyperchromes macrocytaires des panhypopituitarismes, dues peut être à un déficit en facteur érythropoïétique ou en hormone thyroïdienne. Rien, jusqu'ici, ne permet de rejeter formellement l'hypothèse d'un tel déficit dans la maladie de Fanconi, rien non plus n'en prouve l'existence. L'inconsistance de manifestations endocriniennes de la maladie n'est d'ailleurs pas un argument en faveur de cette hypothèse.

Il semble, en outre que l'interpétation des épreuves d'exploration hormonale doit tenir compte de l'anoxie prolongée, elle même conséquente de la gravité de l'anémie. La sensibilité des glandes endocrines à l'anoxie est bien connue, elle peut être la cause d'insuffisance purement fonctionnelle qu'il faudrait pouvoir distinguer des éventuelles anomalies congénitales de la maladie. Il faut également faire intervenir l'hémachromatose post-transfusionnelle, les dépôts de pigment ferrique étant abondants dans la plupart des glandes endocrines.

6 - LES MALFORMATIONS VISCERALES RENALES:

Vingt deux cas en ont été décrits selon GERBEAUX et MALLET. Elles sont probablement plus fréquentes encore car elles n'ont pas toujours été recherchées systématiquement par urographie et l'autopsie de tous les malades décédés est loin d'avoir été pratiquée.

L'anomalie la plus fréquente est l'absence d'un rein, surtout le gauche (10) cas colligés par JEUNE et coll... Le rein restant est soit simple, soit double avec un ou deux uretères (8 cas colligés par JEUNE et coll...). Dans trois cas existant un rein fer à cheval. Une hydronéphrose est décrite dans quelques observations avec mégauretère et hypoplasie rénale unilatérale.

Ces malformations rénales ne paraissent pas s'accompagner fréquemment d'infection malgré la leuconeutropénie. Elles n'entrainent aucune insuffisance fonctionnelle. Elles sont d'ailleurs le plus souvent asymptomatiques et ne paraissent pas intervenir dans l'atteinte hématologique. Cependant, DAWSON déclare avoir fait bénéficier sa malade d'une néphropexie et attribue un rôle à l'intervention dans l'évolution favorable.

- CARDIOVASCULAIRE :

Un souffle systolique anémique est évidemment signalé dans de nombreuses observations, par contre les malformations, cardiaques sont rares : coarctation aortique (COWDELL), persistance du canal artériel (décrit par KUNZ), malformations non précisées (signalées par ESTREN, Mc CABE). En outre dans l'observation d'ANDERSON il existe une coarctation aortique. JEUNE note une absence de pouls dans gouttière radiale chez son malade.

- LES ORGANES HEMATOPOIETIQUES :

sont en général normaux,,presque la totalité des cas, il n'existe aucune hypertrophie de la rate, des ganglions, ou du foie.

/ BIOLOGIE /

- LES DESORDRES HEMATOLOGIQUES :

Ils aboutissent toujours tôt ou tard à une pancytopénie. Le degré de l'atteinte sanguine est très variable, le plus souvent elle est d'abord modérée, puis s'aggrave progressivement. Il n'existe pas habituellement un parallelisme entre l'atteinte des trois séries ; tandis que dans la grande majorité des observations, l'atteinte des globules rouges et celle des plaquettes est sévère, la leuconeutropénie est le plus souvent modérée, le chiffre des globules blancs étant autour de 3000 par millimètre cube. Aussi la pâleur importante, le syndrome hémorragique (hémorragies viscérales et muqueuses, purpura) sont-ils la règle chez les malades, tandis que les conséquences de la leuconeutropénie se bornent à des infections pulmonaires, otitiques ou pharyngées trainantes.

- 1/ DANS LE SANG PERIPHERIQUE :

- Les globules rouges : l'anémie est toujours sévère. Le chiffre des globules rouges est dans la moitié des cas au dessous de un million, quelquefois par mm3, inférieur à un million. Le chiffre d'hémoglobine est en général relativement moins diminué, ce qui indiquerait une tendance à la macrocytose. Cette hyperchromie fréquente est loin d'être constante, et certaines observations font mention d'une anémie hypochrome ou normochrome. Le diamètre moyen des hématies est en général augmenté. Le volume globulaire moyen est augmenté, supérieur à 100 microns cubes, dans plusieurs observations. L'aspect perniciosiforme souligné en présence de macrocytes et de mégalocytes par FANCONI n'est pas particulier à cette anémie, car la constatation d'un contingent macrocytaire plus ou moins abondant est fréquente dans toute anémie aplasique. L'érythroblastose sanguine n'est observée que dans de très rares occasions, à des taux très bas : 7 % (selon la statistique de VAN LEEUWEN), 4% (selon celle de GRISLAIN), 1% (selon celle de CASSIMOS).

L'existence d'une hémolyse est très contreversée. Evoquée devant une réticulocytose sanguine et une érythroblastose anormale, l'hémolyse expliquerait en outre l'action transitoire des transfusions sanguines. Mais les données des examens sont bien contradictoires : la bilirubinémie, l'élimination des pigments biliaires dans les selles sont le plus souvent normales, parfois augmentées (GASSER,KUNZ). Les tests d'hémolyse sérique et globulaire sont parfois trouvés positifs. En fait il n'existe généralement pas de signes d'hyperhémolyse : la déglobulisation est progressive et régulière et ne se fait pas par à-coups. Il n'y a jamais de splénomégalie, la bilirubinémie indirecte est toujours normale. La résistance globulaire est diminuée chez un malade de RHOR, augmentée par contre chez un malade de LEVY ; normala dans la plupart des autres observations. La mesure de la durée de vie des hématies par la méthode utilisant le chrome radio-actif objective un net raccourcissement de la survie des hématies autotransfusées (J.BERNARD ; 12,18,20,22 jours chez quatre malades ; DEBRAY et NAJEAN 17 jours ; DIAMOND et SHAHIDI 17 jours). Malheureusement, cette méthode n'est pas entièrement satisfaisante : d'une part les hémorragies que la thrombocytopénie peut toujours entrainer et qui peuvent passer inaperçues, la longue durée de l'épreuve d'autre part, obligent à quelques réserves dans l'interprétation des résultats. La durée de vie des hématies étrangères chez des sujets atteints de maladie de Fanconi a été étudiée à deux reprises par RHOR sur 66 cas ; dans un cas la durée de vie était très raccourcie, dans l'autre plus modérément ; l'analyse des courbes ne permet pas de discerner si l'hémolyse est liée au hasard ou au vieillissement. REINHOLD, DAWSON, trouvent des temps de survie nettement normaux;

KUNZ, GASSER obtiennent au contraire des temps de survie nettement raccourcis, ce qui amène KUNTZ à suspecter l'existence d'un facteur hémolytique extra globulaire. Dans aucune observation, à notre connaissance, n'a été étudié la durée de vie des hématies d'un malade dans un organisme sain. Nous ne pouvons donc pas savoir avec certitude si le raccourcissement observé est lié à une tare globulaire ou à une cause extra-globulaire. DACIE et GALPIN mettent en évidence dans un de leur cas une hémolysine analogue à celle qui est responsable de l'hémoglobinurie paroxystique. La positivité des tests de Coombs signalée par ROHR, CASSER, est peut-être à mettre au compte d'une immunisation post-transfusionnelle. Aussi chez un malade de GASSER ce test d'abord négatif, se positive secondairement. En conclusion, si l'on met à part les cas où un facteur hémolytique est mis en évidence à une phase plus ou moins tardive de l'évolution et où peut être discutée l'intervention des transfusions multiples, quelques observations seulement signalent de façon formelle la participation d'une hémolyse exagérée dans la constitution de l'anémie. Il est vrai que dans la plupart des observations, l'hémolyse n'a pas été recherchée par un bilan complet et comportant en particulier le calcul de l'index hémolytique, ou l'étude de la survie d'érythrocytes marquées. Dans l'état actuel de nos connaissances une hémolyse exagérée ne peut être considérée comme un stigmate constant ni fréquent de l'anémie de Fanconi, mais ce point particulier demanderait à être précisé par les études ultérieurs.

Le rapport entre syndrome de FANCONI et hémoglobinopathie constitutionnelles est évoqué dans quelques rares observations

CASSIMO rattache l'hypochromie et la présence de cellules cibles constatées chez son malade à l'existence d'une tare thalassémique chez le père et un frère. Dans les cas de JEUNE l'étude de l'électrophorèse de l'hémoglobine a montré que le taux d'hémoglobine foetale est supérieur à la normale. MAC CABE a signalé le cas d'un malade qui présenterait ainsi que son frère atteint et deux frères indemnes une hémoglobine anormale J. Comme de nombreuses observations le mentionnent, il existe un taux plus ou moins élevé d'hémoglobine alcalino-résistante : 81 % dans un cas de MACCIOTTA ; 28 % pour JONES ; les taux les plus fréquents sont compris entre 5 % et 10 %: 5,75 % chez une malade JEUNE âgée de 10 ans, 7 % chez un garçon de 13 ans que REINOLD et GERMAIN ont observé, 7,5% chez la malade de DEBRAY et NAJEAN. SJOLIN relève dans un cas 4 % d'hémoglobine F et 3,2 d'hémoglobine A2. Cependant, une étude systématique de l'hémoglobine au cours des cytopénies constitutionnelles mériterait d'être faite. Il n'est pas exceptionnel en effet, de trouver un taux un peu élevé d'hémoglobine anormale au cours des anémies aplastiques, et précisement dans le cas cité par JEUNE, il existait de l'hémoglobine alcalinorésistante. Ce stigmate peut être considéré comme un reflet du désordre de l'hématopoïèse.

- <u>LES GLOBULES BLANCS</u>:

Une leucopénie est habituellement constatée dès le premier hémogramme, elle est souvent initialement moins marquée que l'anémie. Dans un cas de REINOLD cependant, la leucopénie existait un mois avant l'installation de la pancytopénie.

Dans la série de JEUNE, sur 50 examens initiaux le chiffre de leucocytes est trouvé six fois inférieur à 2000/mm3, vingt fois compris entre 2000 et 4000/mm3 seize fois compris entre

4000 et 6000/mm3. Mais plus ou moins rapidement la chute leucocytaire apparait ou s'accentue, et des chiffres inférieurs à 500 ne sont pas exceptionnels, le pourcentage de polynucléaires étant en moyenne de 30% de lymphocytes de 60%.

Le déficit porte donc avant tout sur les polynucléaires neutrophiles, une neutropénie relative et absolue étant presque toujours liée à la leucopénie. LORENZ note un aspect anormal des polynucléaires rappelant l'anomalie de PELGER-HUET. Les épisodes infectieux intercurrents n'entrainent pas habituellement des réactions leucocytaires ; il n'y a pas de passage d'éléments blancs immatures dans le sang périphérique. Notons cependant que la malade de SILVER présenta en fin d'évolution une leucocytose élevée, atteignant le chiffre de 47.000 avec 16% de Myélocytes et 25% de Métamyelocytes.

Ne s'agissait-il pas d'une évolution leucémique de l'aplasie, car l'examen post mortem de la moëlle revelait une prédominance de la série myéloïde immature?

- LES PLAQUETTES :

La thrombopénie complète le tableau sanguin du syndrome de Fanconi. Elle s'accompagne des stigmates biologiques et cliniques habituels.

Même en tenant compte des causds d'erreur dans la numération des plaquettes on peut relever dans la série de JEUNE comportant 50 observations

35 fois sur une thrombopénie importante

26 le chiffre de plaquettes inférieur à 50.000/mm3

9 fois le chiffre compris entre 50.000 et 100.000/mm3
7 fois la thrombopénie était plus discrète (inférieur à à 150.000/mm3.

Dans tous les cas le déficit initial est plus discret (chiffre voisin de 150.000/mm3). NEGRE dans un de ses cas trouve un chiffre de plaquettes normal puis abaissé. Dans l'observation de LORENZ, le nombre de thrombocytes est normal pendant toute l'évolution. Enfin, BARTA signale chez son malade un aspect de thrombasthémie : chiffre normal mais morphologie plaquettaire altérée et bilan d'hémostase perturbé (le temps de saignement est allongé, la rétraction du caillot est mauvaise ou nulle; le temps de coagulation, le taux de prothombine sont normaux).

2/ LA MOELLE OSSEUSE:

La moëlle osseuse est diversément modifiée : dans la majorité des cas, elle est aplasique ; l'étalement médullaire a un aspect particulièrement pauvre. Cette hypoplasie porte sur les trois lignées érythrocytaire, granulocytaire et thrombocytaire ; elle peut être dissociée, portent davantage sur les mégacaryocytes et les granulocytes.

Chez la plupart des malades qui ont pu être étudiés dans phases précoces de l'affection et même chez certains malades étudiés avant l'apparition des troubles hématologiques, la richesse cellulaire est souvent normale, parfois supérieure à la normale, rarement diminuée. Il faut d'ailleurs noter que cette richesse cellulaire variable d'un secteur à l'autre (JEUNE).

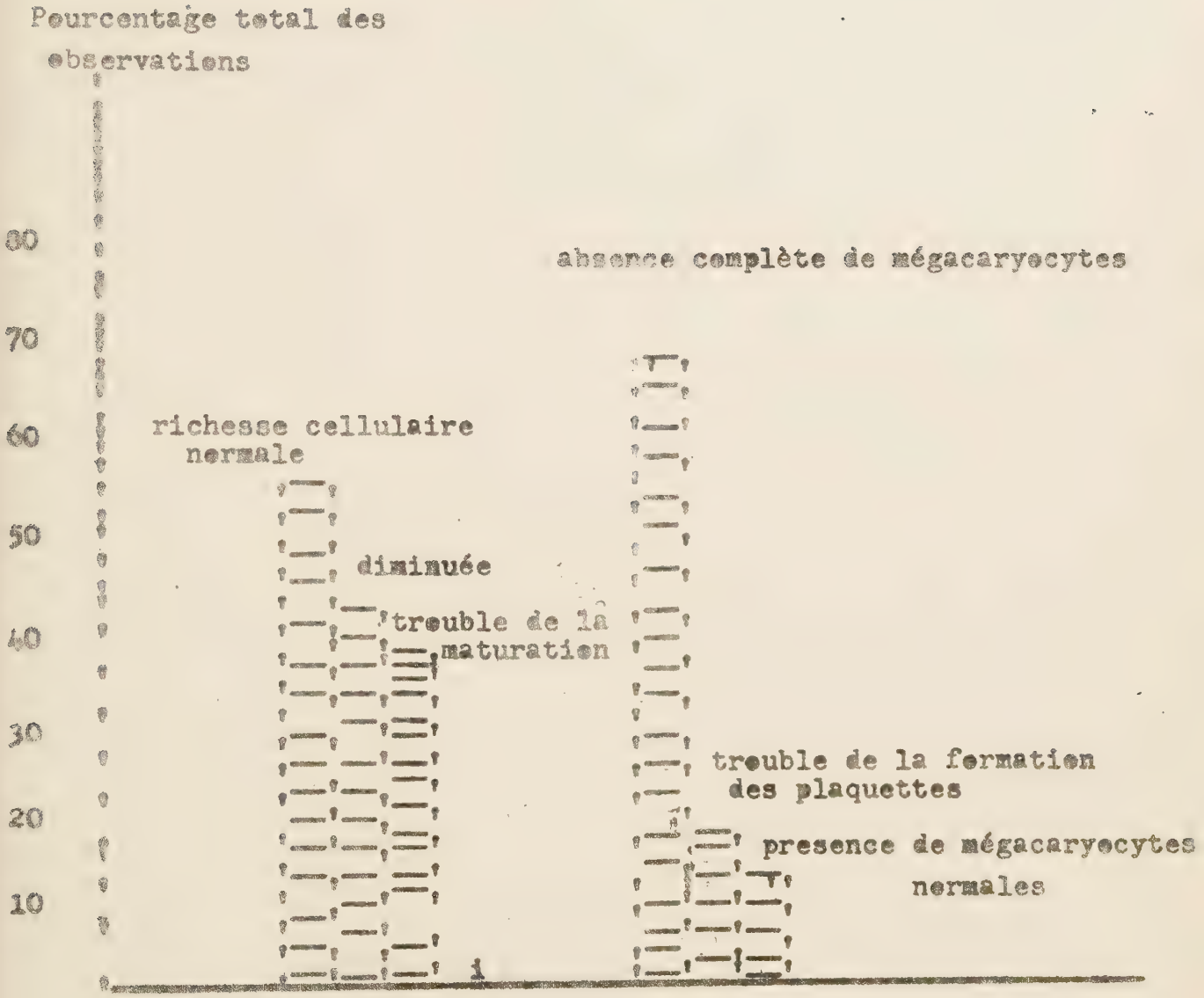


Fig n°3 (D'après les données extraites de la litgérature par J.BERNARD)

(1) richesse cellulaire au cours de la maladie de FANCONI

(2) richesse en mégacaryocytes

La réduction de volume du tissu hématopoïétique laisse persister plus ou moins longtemps des ilôts de composition sensiblement normale comme on a pu le vérifier sur les prélèvements nécropsiques. Il faut donc ponctionner le tissu médullaire en plusieurs points et faire, pour une même ponction, des étalements aussi nombreux que possible. De même, au cours de l'évolution, des modifications de la moëlle devront être distinguées de simples variations régionales.

Si l'on suit l'évolution de la richesse cellulaire tout au long de celle-ci, on assiste, dans la majorité des observations, à un appauvrissement progressif.

L'aspect médullaire le plus souvent observé se caractérise par : une diminution des mégacaryocytes, signe le plus précoce, une réduction quantitative des éléments de la série granulocytaire, qui peuvent être normaux ou présenter des signes d'immaturation, une diminution en valeur absolue du nombre des érythroblastes dont le pourcentage peut cependant apparaitre élevé.

Il existe généralement, dès le début de l'affection, un déséquilibre entre les diverses séries. Aussi constate-t-on habituellement une augmentation relative du nombre des érythroblastes qui témoigne le plus souvent une hyperplasie de ceux-ci plus tard, cette hyperplasie diminue et laisse place à une hyperplasie relative par rapport aux granulocytes. Cette évolution se fait parallèlement à l'appauvrissement globale de la moëlle.

A la phase d'hypoplasie érythroblastique correspond, comme on pouvait s'y attendre, une diminution nette des réticu-

locytes dans le sang. Par contre à la phase d'hyperplasie érythroblastique de la moëlle osseuse il existe paradoxalement, une diminution des réticulocytes dans le sang. Cette diminution n'apparait d'ailleurs pas si l'on examine simplement le pourcentage des réticulocytes par rapport aux hématies, mais devient nette lorsqu'on exprime le taux des réticulocytes en chiffre absolu, comme on pourra le voir sur la figure n°.4...

Cette constatation suggère l'évidence d'un trouble de la maturation, lequel est d'ailleurs parfois mis en évidence également par le pourcentage des trois classes d'érythroblastes basophiles, polychromatophiles et acidophiles. Ce trouble de la maturation, contrairement à celui observé dans la maladie de Blackfan-Diamond, n'est pas fixé entre deux stades, mais se situe à n'importe quel stade de l'évolution érythroblastique et varie d'ailleurs, chez un même malade, d'un examen à l'autre. Les anomalies de l'érythropoïèse sont confirmées par les études du fonctionnement érythropoïétique faites à l'aide des isotopes radioactifs. L'utilisation du fer radio-actif est nettement perturbée, comme l'exprime la figure N° 5.

L'insuffisance de l'érythropoïèse est attestée par le taux modéré de fixation du fer par les organes hématopoïétiques et par la décroissance lente de la radio-activité de ces organes; le taux élevé du fer au niveau du foie est en faveur d'un stockage de l'isotope par cet organe, ainsi qu'il est habituel de le noter au cours des insuffisances médullaires : cf figure n° 6.

La disparition plasmatique du fer marqué est assez lente

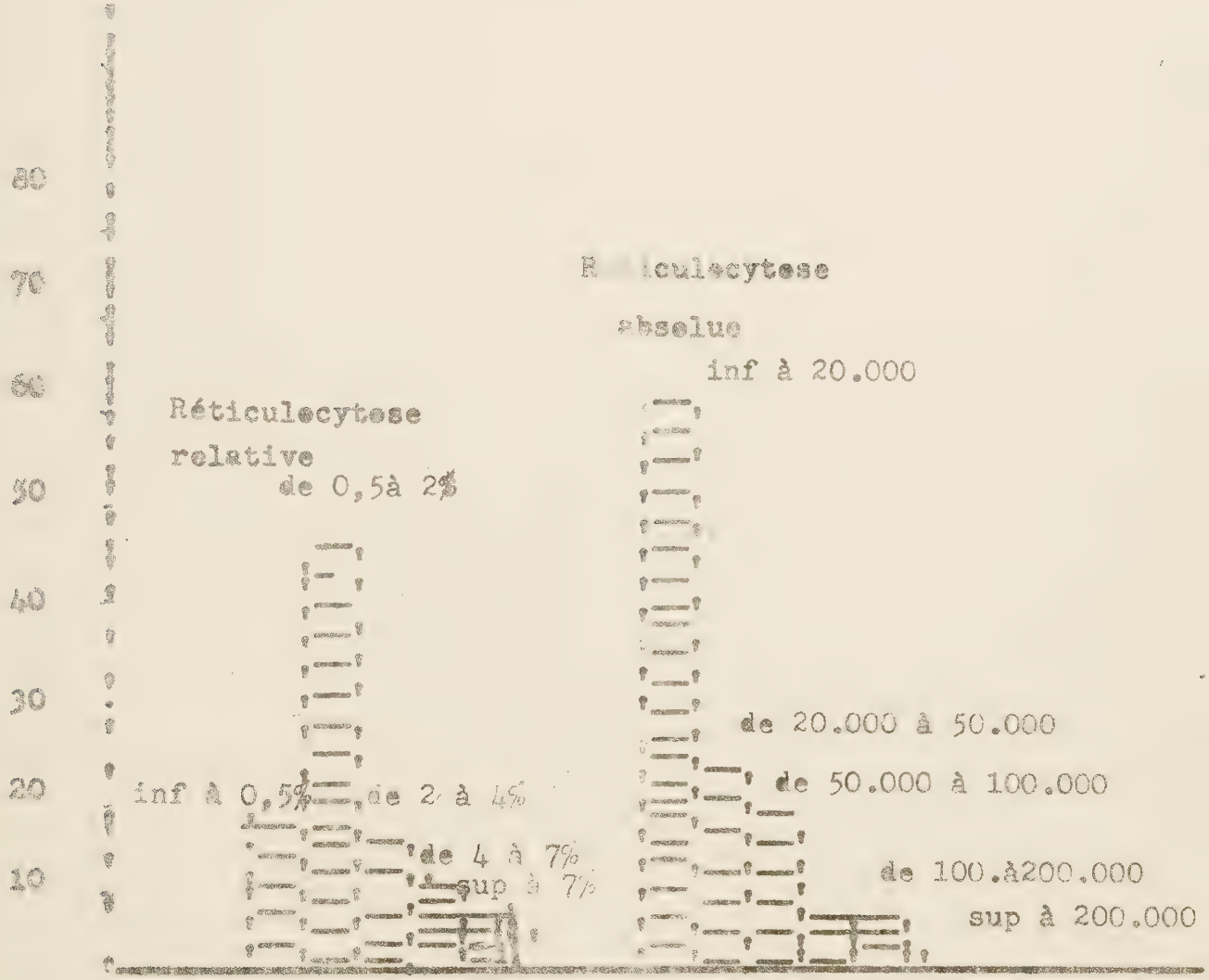
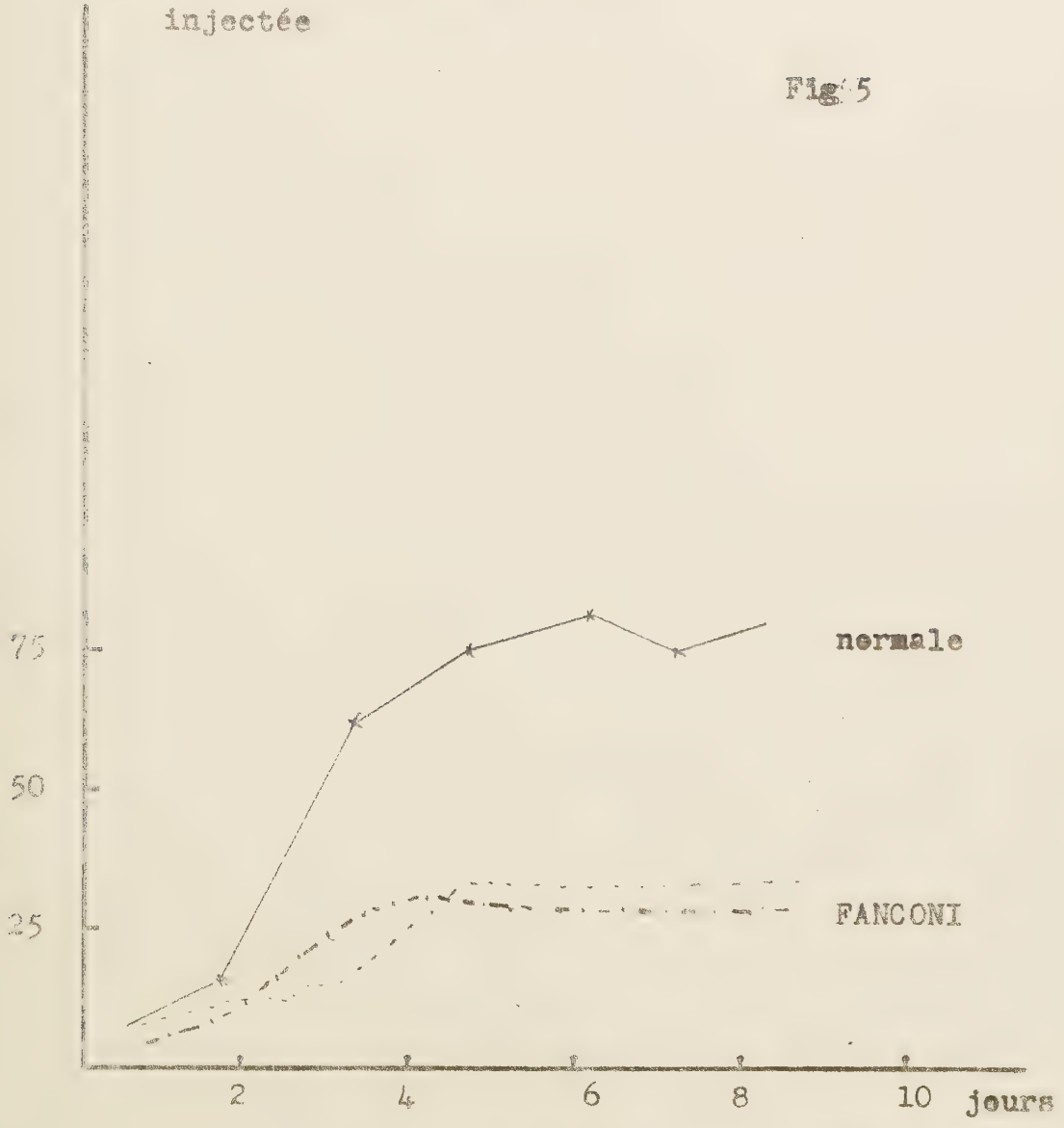


Fig 4 Réticulocytose relative et absolue au cours de la maladie de FANCONI

(D'après les données extraites de la litterature par J.BERNARD)

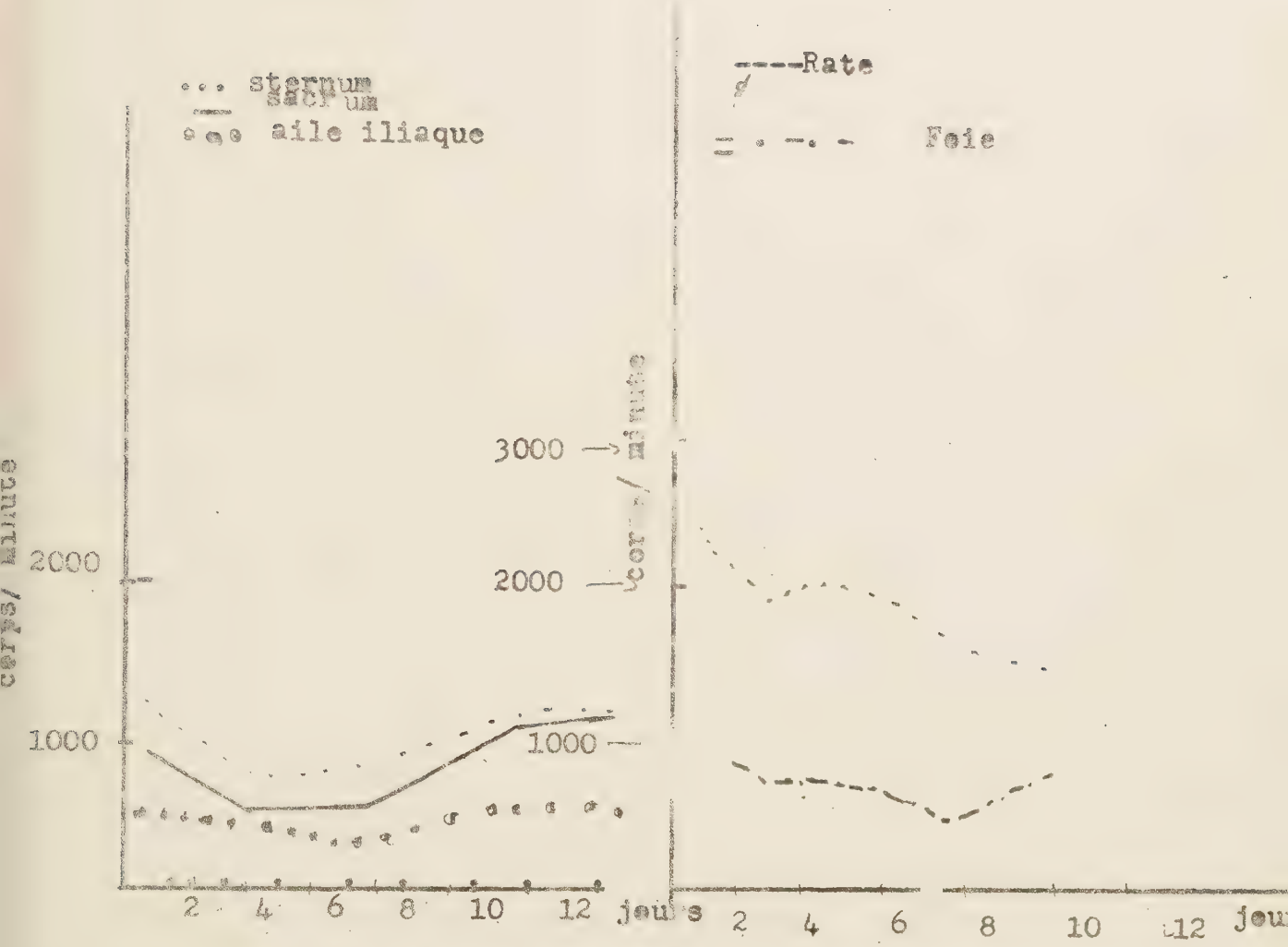
Pourcentage de la radioactivité injectée

Fig 5



Incorporation globulaire de Fe^{59} dans deux cas de maladie de FANCONI (d'après les données extraites de la litterature par J. BERNARD.)

Fi_ 6



Courbe de la radioactivité au niveau du foie de la rate et des os après injection de Fe^{59}

(d'après les données extraites de la littérature par J.BERNARD.)

chez ces malades (2 heures et 3 heures) pour la demie disparition, tandis qua la normale est de (60 à 120 minutes) ; mais dans les deux cas de J.BERNARD, le renouvellement plasmatique du fer calculé par la méthode de HUFF est exprimé en milligramme par kilo est normale. Cette constatation qui est liée à l'existence d'un taux élevé de fer sérique chez deux enfants, conduit à soupçonner l'existence d'une dysérythropoïèse. Le fer sérique est souvent augmenté, parfois normal.

/ EVOLUTION /

L'évolution varie beaucoup dans la durée, d'une observation à l'autre. Elle est habituellement mortelle. Le décès résulte d'hémorragie cérébroméningée ou digestive , parfois de complications infectieuses. Les transfusions sont à la longue mal tolérées et n'arrêtent plus les hémorragies incoercibles.

Dans 32 cas collégés par M.JEUNE, D.GERMAIN, A.CHARRAT, et A. RAMBAUG l'évolution fut mortelle plus ou moins rapidement : en moins d'un an dix fois, en moins de deux ans 17 fois en plus de deux ans 5 fois. Le délai entre les premières manifestations hémorragiques et la mort varie de quelques mois à deux ans.

D'après le travail de REVOL et GERMAIN (Lyon) l'évolution de la panmyélopathie constitutionnelle de Fanconi comporte des fluctuations qui aboutissent plus ou moins rapidement à l'issue fatale, dans un tableau hémorragique ou infectieux. Dans la statistique collégée par MOULIN On note sur une centaine d'observations :

52 décès dont 15 cas en moins de un an
15 cas en un an à deux ans
22 cas en plus de deux ans.

Pour les cinquante autres observations, la plupart n'ont pas un recul suffisant pour apprécier valablement les chances de stabilisation de la maladie. Quelques auteurs, cependant, font état d'une amélioration réelle et prolongée des troubles hématologiques ; en fait très rares sont les malades qui ont atteint l'âge adulte.

Le début précoce de la myélopathie, le grand nombre de malformations associées constituent des éléments très péjoratifs sous l'angle du pronostic.

La transformation leucémique a été observée dans deux cas. Cette évolution vers un état leucémique aigu est signalée par COWDELL et BOIVIN.

Cependant, certaines malades survivent depuis quelques années et six d'entre eux ont pu atteindre l'âge adulte.

De toute manière, cette évolution comporte deux grandes modalités :

1) Non traitée.

C'est l'aplasie, en effet l'arrêt de l'hématopoïèse intéressant une, puis deux, puis trois lignées médullaires ou d'emblée les trois ce qui est rare. Cette palasie médullaire est généralement évidente à l'examen macroscopique et microscopique de la moëlle osseuse. L'aplasie des tissus hématopoïétiques

Les formes les plus caractéristiques comprennent la pancytopénie le nanisme avec infantilisme, la pigmentation, les malformations des pouces et les malformations rénales. (UELINGER, VAN LEUVEN GRISALLI et SANSONE, FRANCIS et collaborateurs, KENZ, LEVY, ALTHOFF IMMERSLUND, VAN BUCHEN, COWDELL et collaborateurs, DAWSON, GOLSTEIN et collaborateurs).

Des groupements symptomatiques moins typiques peuvent se fencontrer associant à la pancytopénie :

une luxation congénitale de la hanche et une pigmentation (HYORTH) ; un syndrome adipeso génital et une pigmentation cutanée sans malformation rénale (P. WEIL) ; un nanisme et une microcéphalie, une hypoplasie d'un pouce (DEMIRAG) ; une malformation rénale, un infantilisme et une pigmentation cutanée sans anomalie du pouce ni nanisme ; une pigmentation isolée (ROHR). On voit donc si le syndrome hématologique est assez uniforme, le polymorphisme des autres signes de la maladie, et surtout des malformations, est très grand.

Chacune des malformations, considérées isolément, est relativement fréquente, en l'absence de toute hémopathie. Il n'est pas exceptionnel qu'elles soient familiales, et l'on a pu se demander si certaines malformations osseuses à caractère familial ne rentre pas dans ce cadre de la maladie de FANCONI, constituant des formes non hémopathiques de la maladie. L'authencité du syndrome semble assurée par la recherche de BIRCH-JENSEN (cité par KILMAN) qui n'a trouvé que deux d'anémie aplastique sur 158 observations de sujets porteurs de malformations des membres supérieurs.

/ DIAGNOSTIC POSITIF /

Le diagnostic posé est celui de retard statural simple avant qu'apparaissent des épistaxis, ou d'autres hémorragies, surtout muqueuses, des échymoses, en même temps que s'installe une baisse de l'état général et que la pâleur déjà existante s'accentue.

Quelquefois, un ou plusieurs épidoses infectieux viennent dévoiler ou aggraver ces troubles latents jusque-là.

La tolérance à l'anémie est remarquable et il n'est pas exceptionnel de trouver, lors du premier examen de sang, des chiffres de globules rouges au-dessous d'un million. Il est d'ailleur difficile de préciser la date exacte du début de l'aplasie médullaire.

La surveillance des frères et des soeurs de sujets atteints d'anémie de Fanconi montre que le sang peut être longtemps normal avant l'apparition des premiers signes d'insuffisance médullaire. D'autres fois, au contraire, l'examen familial systématique révèle, dans les mêmes conditions, l'existence d'altérations hématologiques discrètes mais permanentes et qui n'évoluent pas jusqu'au jour où s'installe, au complet le syndrome hématologique .

Il existe donc une période latente qui fait que la maladie de Fanconi ne devient hémopathie que plusieurs mois ou années après la naissance. Cette hémopathie est due à une insuffisance globale de la moëlle osseuse qui intéresse tous les éléments du

sang, justifiant le terme de pancytopénie par lequel on désigne actuellement le plus souvent l'anémie de Fanconi.

Le diagnostic est relativement facile dans les formes complètes. En présence d'un nanisme ou d'un retard statural marqué, s'ui n'existe pas de malformations évidentes, il faut examiner le squelette, en particulier celui des mains, en vérifiant l'insertion et la forme des pouces rechercher les taches pigmentaires sur la peau, et faire un examen hématologique attentif.

De même, en présence d'une pancytopénie d'apparence essentielle, chez un enfant faire un examen du squelette, de la peau compléter au besoin par une exploration de l'appareil urinaire et faire une enquête familiale.

Il existe, en effet, des formes incomplètes ou les anomalies sont peu nombreuses et peu évocatrices. Dans ces cas, l'hémopathie peut sembler essentielle. Le diagnostic est alors discuté par les hématologistes. Il existe, en effet, d'autres insuffisances médullaires de l'enfant ou du nourrisson, mais elles intéressent seulement la lignée rouge de la lignée blanche.

/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL /

L'anémie de Fanconi est aisément reconnue lorsqu'une pancytopénie est associée à une quelconque des malformations externes habituelles au cours de cette affection. Lorsque celle-ci manquent, il faut suspecter le diagnostic devant toute pancytopénie essentielle de l'enfant et de rechercher de parti-pris les taches pigmentées et les anomalies radiologiques du squelette et de l'appareil urinaire.

Les difficultés peuvent découler d'aspects hématologiques anormaux :

une hyperplasie érythroblastique importante et une réticulocytose élevée risquant d'orienter vers une hémolyse plutôt que vers la maladie de Fanconi.

Les problèmes qui se posent surtout sont ceux des rapports entre la pancytopénie avec les malformations multiples et des hémopathies congénitales voisines, les cytopénies hypoplastiques congénitales dissociées et la pancytopénie familiale sans malformations.

Parmi les cytopénies hypoplastiques congénitales dissociées.

a/ - La maladie de BLACKFAN - DIAMOND est caractérisée par une anémie sévère et chronique liée un trouble de maturation des érythroblastes qui lui, mérite le nom de "Erythrogénésis imperfecta". Seule la lignée rouge est atteinte : la maladie n'est pas familiale et ne comporte pas de malformations viscérales.

b/ - L'agranulocytose familiale infantile décrite surtout par KITSTMAN survient chez les nourrissons, faite d'une agranulocytose pure due à un trouble de maturation des granulocytes bloquées au stade de promyélocyte du myélocyte. Cette maladie qui se transmet héréditairement comme une tare récessive aurait peut être comme cause un défaut d'utilisation médullaire de la cysteine. Il existerait des formes frustres et curables . Aucune malformation viscérale n' est associée.

c / - La neutropénie familiale parait plus proche de l'agranulocytose familiale infantile de type décrite par KISTMAN que de l'aplasie de Fanconi.

Elle est peut être une formé atténuée ou hétérozygote de la maladie de KISTMAN. Là encore, manquent les malformations et l'atteinte hématologique est limitée à une seule lignée.

d/ - Il est de même de la neutropénie familiale périodique, qui parait se transmettre comme un caractère dominant et dont le mécanisme, peut être anaphylactique, n'est pas connu que celui des autres cytopénies dissociées. Les autres agranulocytoses congénitales ne sont pas familiales.

e/ - Le purpura congénital avec magacaryocytopénie, tel que l'ont décrit GRENWALD et GHERMAN complète la liste des cytopénies hypoplastiques congénitales. Il n'est pas familiale et seul le malade de GRENWALD et GHERMAN était porteur d'une malformation sous la forme d'une cardiopathie congénitale.

A moins d'admettre qu'il existe des formes de maladie de Fanconi dans lesquelles l'hypoplasie médullaire peut être complètement dissociée, les affections ci-dessus ne peuvent rentrer dans le cadre de cette maladie.

Beaucoup plus troublant sont les faits rapportés par ESTREN et DAMESHECK : d'une pancytopénie familiale sans malformations. Ces auteurs observent deux familles dont respectivement trois enfants sur six et cinq sur 14 sont porteurs d'une pancytopénie chronique ayant tous les caractères hématologiques de l'anémie de

Fanconi, anémie hyperchrome, leuconeutropénie, thrombopénie, moëlle aplasique, début dans la seconde enfance, évoulution le plus souvent mortelle après quelques années par syndrome hémorragique. Les parents comme tous les enfants sont indemnes de toute malformations viscérales, et pigmentation. Si l'on s'en tient à la définition stricte de la maladie de Fanconi "pancytopénie avec malformations multiples" les faits observés par ESTRIN et DAMESHECK sortent du cadre de cette affection. Mais nous avons vu qu'aucune des malformations n'étaient constantes dans la maladie de Fanconi, et il n'est nullement inconcevable qu'il existe des formes hématologiques pures auxquelles correspondraient les cas décrits par ESTREIN et DAMESHECK. Admettre l'existence d'une part des formes malformatives pures anhémopathiques élargirait par contre de façon peu motivée (s'il n'y a pas dans la fratrie de pancytopénie) le cadre du syndrome de Fanconi.

Existe-t-il des rapports entre aplasie de Fanconi et leucose? La survenue de leucose aigue chez des cousins dans le cas de BAUMAN et de REINHOLD et coll, chez un frère dans celui de COWDELL pose le problème d'une prédisposition héréditaire. Celle-ci ne parait pas être limitée aux leucoses puisque, comme nous l'avons vu plus haut, des cas d'agranulocytose pure et de leuconeutropénie chroniqué ont été rapportés dans les mêmes conditions. L'existence dans une famille de la tare de "maladie de Fanconi" créerait un terrain favorable à l'éclosion d'hémopathie qui ne sont pas toutes des pancytopénies. L'aplasie médullaire de Fanconi peut elle se terminer en leucose comme pourrait le faire suspecter l'observation de SILVER et coll.

Ces auteurs décrivent un cas typique de maladie de Fanconi ayant débuté cliniquement à l'âge de sept ans chez une fille. Après cinq ans d'évolution environ, alors que la moëlle est aplasique, apparait en même temps que les épisodes infectieux, une hyperleucocytose voisine de 50.000, faits d'éléments immatures (par exemple 25% de myélocytes, 16% de métamyélocytes, 27% de poly et neutro, 31% de lymphocytes). Après la mort qui survient quelques mois plus tard, l'autopsie montre une infiltration "leucémoïde" des ganglions, du foie et des poumons (la rate avait été enlevé chirurgicalement antérieurement). L'interprétation de ces faits est difficile. Il ne s'agit pas de leucose véritable, mais probablement d'une prolifération anarchique médullaire et extra médullaire de cellules plus ou moins dystrophiques, mais n'ayant pas de caractère cytologique de malignité. Cette hématopoïèse anarchique est une des modalités terminales de l'aplasie médullaire.

/ ANATOMIE PATHOLOGIQUE /

L'autopsie précise les malformations que nous avons vues plus haut : en particulier celles de l'appareil urinaire.

Les lésions médullaires correspondent aux altérations décelées sur les frottis de ponction sternale et celles de la peau ont été vues ci-dessus.

Les splénectomies faites dans certains cas ont permis de vérifier que le volume de la rate était normal. Une cetaine hypertrophie peut résulter de l'hémosidérose post-transfusionnelle. A l'opposer il peut exister une hypolasie splénique, elle est signalée par COWDELL et par MAC CABE (dans ce cas il existait des

corps de HOWEL-JOLLY dans les hématies).

Dans la rate, l'architecture est conservée. Les follicules lymphoïdes sont normaux ou légèrement atrophiés (GENZ). Le pulpe rouge est souvent richement cellulaire. Quelques figures d'érythrophagocytose sont parfois signalées (LEVY). Les sinus peuvent être dilatés (REINOLD) ou collabés (GENZ). On a jamais signalé d'érythropoïèse ou myélopoïèse splénique. Il n'y a ni fibrose, ni réticulose. La plupart des comptes rendus d'autopsie font état de dépôts de fer dans de nombreux organes : la rate ; le foie surtout, mais aussi le pancréas, la muqueuse gastrique et intestinale, le rein les poumons, les muscles les glandes surrénales.

Malgré la perplexité de quelques auteurs qui ne trouvent l'explication de cette hémosidérose diffuse ni dans l'hémolyse, ni dans les transfusions, il faut remarquer que les dépôts de fer sont surtout abondants dans les cas ou l'évolution a été prolongée et qui ont subi des transfusions abondantes et répétées. C'est donc essentiellement comme les manifestations d'une hémosidérose exogène qu'il faut interpréter l'infiltration des organes par des dépôts pigmentaires. Le rôle essentiel de cette hémochromatose exogène dans certaines des manifestations endocriniennes de la maladie mérite d'être pris en considération.

Parmi les autres lésions rapportées signalons : une stéatose hépatique modérée (LEVY, COWDELL et coll., VILDOSALA et coll). Il existe dans l'un des cas de BOIVIN et BOUSSER une véritable cirrhose pigmentaire. Une atrophie de l'hypophyse (IMERSLUND) qui peut être cytologiquement normale (COWDELL et coll) ou spécialement riche en cellules éosinophiles (KENZ).

Un aspect microkystique du corps thyroïde signalé par ACHOFF ; des lésions mécrotiques des surrénales (SILVER et coll.) une atrophie de la zone corticale (LENZ), la pauvreté des cellules en substances lipidiques.

Un aspect infantile des testicules avec une spermatogénèse nulle ou incomplète.

Aucune de ces lésions viscérales n'est contantes et les examens histologiques n'apportent guère d'explications à la maladie.

/ PATHOGENIE /

La pathogénie de l'anémie de Fanconi reste en effet très obscure. Si la nature constitutionnelle du syndrome est admise par tous les auteurs depuis la première publication de Fanconi, la discussion reste encore ouverte en ce qui concerne le mécanisme héréditaire.

Au tenant de la tare récessive et à ceux d'une tare dominante Fanconi propose tout récemment une autre hypothèse, qui fait intervenir des anomalies chromosomiques à type de translocation réciproque chez l'un des géniteurs. Des études cytogénétiques récentes sur des cellules sanguines isolées sont en faveur d'une hypothèse de cet ordre.

L'étude génétique est rendue malaisée par l'absence de descendance de malades, en raison de la forte léthalité de l'affection. Il est cependant intéressant de remarquer que le seul enfant né d'une mère malade présentait des malformations graves (VAN BUCHEN).

L'origine embryopathique par contre est peu défendable. Nous avons vu la rareté des maladies de la mère au cours de la gestation.

On peut rappeler à ce sujet la résistance particulière du tissu hématopoïétique pendant la vie foetale. PLUMMER ne signale aucun cas d'hémopathies chez les enfants exposés in utéro aux radiations atomiques lors de l'explosion d'Hiroshima.

C'est donc très vraisemblablement une affection héréditaire, mais le mécanisme intime des désordres sanguins reste mystérieux. L'intervention d'un déficit en facteur érythropoïétique est possible. On peut le penser par analogie avec le cas où LUBLI a noté dans le plasma de sujet présentant une anémie par insuffisance médullaire un taux abaissé d'érythropoïétine.

Nous avons vu que le rôle d'une insuffisance hypophysaire a pu être soutenu en raison des troubles endocriniens présentés par ces malades, et par comparaison avec certains cas de pancytopénie d'origine hypophysaire.

D'autres constatations plaident en faveur d'une perturbation des facteurs enzymatiques présidant à l'hématopoïèse. HIGASHI a mis en évidence chez son malade, une perturbation des peroxydases nucléaires des érythroblastes. Des anomalies biochimiques ont été signalées également dans certains cas d'anémie aplasique. ALTMAN et MILLER furent les premiers à déceler dans les urines de ces malades la présence d'acide anthranilique, métabolite anormal du tryptophane. PEARSON retrouve la même anomalie qui n'est pas notée dans les cas GASSER. JEUNE et coll. ont étudié une petite malade présentant une pancytopénie d'allure

constitutionnelle, et chez qui ils ont mis en évidence une forte quantité d'acide anthranilique dans les urines. Par contre, la même recherche a été négative dans trois cas de leur syndrome de Fanconi, et chez la malade DAWSON.

Signalons la possibilité d'un trouble d'utilisation de la cystine dans certains cas d'agranulocytose infantile génétique (KONMAN cité par DREYFUS). Malgré le caractère encore bien incertain et fragmentaire de ces données, l'hypothèse d'un trouble enzymatique constitutionnel est séduisante et rapprocherait sur le plan pathologique les myélopathies constitutionnelles observées dans l'enfance.

/ LE TRAITEMENT /

En sus des transfusions, le traitement vise à stimuler la myélopoïèse.

Traitement à visée symptomatique : Les médications antianémiques habituelles (fer, vitamine B_{12}, extrait hépatique etc..) sont inefficaces, et ceci est confirmé par tous les auteurs.

(1) Les transfusions sanguines ont été longuement utilisées par tous. L'intensité de l'anémie impose d'ailleurs le plus souvent cet apport globulaire. Il faut cependant souligner certains faits qui doivent tempérer son emploi dans le traitement des anémies aplastiques (SMITH). Ces transfusions sanguines peuvent être le seul traitement purement substitutif, tant que ne se manifestent pas le syndrome hémorragique et les infections surajoutées.
Elles finissent par être mal tolérées et il peut survenir des accidents. Le plus classique est l'hémosidérose post-transfusionnelle.

La surcharge peut être nocive

en genant l'action des autres thérapeutiques, en particulier la corticothérapie.

Un autre danger, est l'immunisation du malade polytransfusé vis à vis de sous-groupes sanguins. La notion de test de COOMBS positif dans certaines observations se rattache probablement à un tel mécanisme. Des précautions particulières doivent être prises de toutes façon dans le choix du sang injecté à ces malades.

Une dernière conséquence à envisager est l'influence dépressive possible des transfusions sur l'hématopoïèse (SMITH).

A l'inverse, un certain nombre de publications fait état d'effet favorable des transfusions sanguines sur la myélopoïèse. Dans le cas (3) de NEIL, au bout de neuf mois d'évolution après une première phase d'amélioration, l'enfant rechute. Des transfusions amènent une nouvelle phase de stabilisation qui durera huit mois. Dans le cas de FEUILLEN, après sept mois d'évolution, des transfusions provoquent un retablissement passager qui durera six mois on verra même augmenter les polynucléaires.
La petite malade de BEAUTYMANN voit, elle aussi, son hématopoïèse repartir après une transfusion, l'enfant reste stabilisé, trois ans, plus tard de nouvelles transfusions l'aident à se rétablir d'une rechute, on ignore l'évolution ultérieure.

Pour le malade de BAUMAN, des transfusions font aussi repartir plusieurs fois l'hématopoïèse, avec ascension des leucocytes et des plaquettes.

Le premier malade de REINHOLD est aussi maintenu stationnaire, avec une réticulocytose élevée pendant plus de deux mois et demi.

Chez le malade de GENZ, après les premières transfusions, on voit l'hémogramme s'améliorer, et remonter le nombre de réticulocytes. Ce deuxième de VAN BUCHEN est retablie deux fois par des transfusions, arrive à l'âge adulte avec un hémogramme moyen, et peut supporter deux grossesses.

Sa troisième malade est aussi stabilisée de six à 13 ans par des transfusions, elle peut supporter une splénectomie à 13 ans et est pratiquement stabilisé à l'âge de 15 ans avec un hémogramme satisfaisant.

Le premier cas de VILDOSOLA, FANCONI grave, est stabilisé de quatre à six ans par des transfusions.

Chez les deux malades de FANCONI, on assiste à une reparation et une stabilisation de l'hémogramme par des transfusions suffisantes pour permettre une splénectomie.

(2) Transfusion de plasma :

Quant aux injections de Plasma provenant de sujets anémiques (BURNEY), elle inaugurent peut être une thérapeutique d'avenir, mais leur efficacité demande encore confirmation.

Traitement à visée étiologique

(1) CORTICOTHERAPIE :

La corticothérapie représente une arme efficace selon l'avis de JEUNE et collaborateurs. Ils ont retrouvé sept observations où un traitement cortisonique fut essayé. Mais dans tous les cas où l'administration d'hormone cortisonique ou d'ACTH fut utilisée tardivement ou à des doses trop faible ou nulle.

Par contre chez le malade de JEUNE et collaborateurs ce traitement par la Prednisone est poursuivi pendant onze mois et ce n'est qu'au bout de ce délai que l'arrêt du traitement pu être réalisé. En outre l'enfant n'avait reçu que deux transfusions au début du traitement et ne fut pas transfusé par la suite. Ce point est à rapprocher des constatations de GASSER dans l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND. Rappelons que le fer médullaire fut toujours trouvé normal ou diminué chez les malades.

La dose utilisée par cet auteur fut 20 mg de Prednisone par jour pendant onze mois.

La corticothérapie prolongée ne doit être prescrite qu'en tenant compte des règles générales de son utilisation. D'une part certaine contre-indications sont formelles : les ulcères digestifs, l'hypertension artérielle, le diabète, les psychoses ; d'autre part des précautions doivent toujours êtres prises : la mise au régime sans sel pour lutter contre la rétention de sodium entraînée par le traitement, la prescription de potassium pour compenser la fuite potassique, celle de calcium associée à la vitamine D pour lever l'inhibition de l'absorption intestinale du calcium.

En cours de traitement une surveillance stricte devra être effectuée: clinique (du poids, de la tension artérielle) et biologique par la recherche régulière du sucre dans les urines.

Enfin la corticothérapie ne pourra être en aucun cas arrêté brusquement, elle sera diminuée par palier à doses dégressives; on pourra avant sa suppression complète si le traitement a été prolongé faire des trois injections d'ACTH à 25 unités afin

de relancer les surrénales mises au repos.

(2) CORTICOTHERAPIE ASSOCIE A L'ANDROGENOTHERAPIE:

En 1957, SHAHIDI et DIAMOND associent la Testosterone à la corticothérapie et aux transfusions dans le traitement de l'anémie aplastique. Ces auteurs utilisent des glossettes de Propionate de Testosterone à dose de 1 à 2 mg/Kg de poids et par jour. Ils y adjoignent huit à 12 mg par jour de Tiamecinolone ; le corticoïde améliorait la durée de vie des globules rouges, raccourcie chez les sujets porteurs d'anémie aplastique, tandis que la Testostérone aurait surtout une action de régénération médullaire.

Dans leur article, les auteurs rapportent quatre bons résultats et un décès. Au congrès de la société américaine de Pédiatrie, en Mai 1959, plusieurs médecins signalent avoir obtenu de bons résultats avec ces méthodes, et SHAHIDI et DIAMOND rapportent trois nouvelles évolutions favorables.

(3) ANDROGENOTHERAPIE :

Dans la recherche d'une thérapeutique plus efficace des anémies aplastiques,il faut citer les travaux récents de SHAHIDI et DIAMOND qui remettent en honneur l'utilisation de la Testosterone. Cette thérapeutique avait déjà été utilisée par quelques auteurs dans le cas d'anémie de FANCONI.
WEIL, le premier en 1935,poussé par l'aspect adiposo-génital de son petit malade, lui avait donné, à côté de l'extrait thymique et d'extrait thyroïdien, de l'androsthénol, puis du Stexandryl, par cures discontinues. La survenue de la puberté vint renforcer l'action thérapeutique, et on a pu assister à une regénération de la moëlle et à une amélioration de l'hémogramme cinq ans et demi après le

début clinique.

En 1954 MAC ALPINE, emploie la methyl Testosterone pour lutter contre l'hypotrophie de son malade, jeune homme âgé alors de 18 ans, dont l'anémie évolue depuis l'âge de 13 ans. Au bout d'un an de ce traitement, le malade doit encore recevoir des transfusions de deux pintes de sang toutes les six à huit semaines.

En 1955 COWDELL signale un essai de traitement à la Testostérone sans succès, chez son premier malade qui avait débuté ses troubles cliniques à l'âge de 22 ans.

En 1967, J.BERNARD, et collaborateurs dressent un bilan des résultats obtenus par l'androgenotherapie dans les aplasies médullaires.

La Testosterone est utilisée à la dose de un à deux mg/Kg et par jour, soit par voie intramusculaire sous forme de Propionate de Testosterone (Androtardyl) trois fois par semaine ; soit en raison du risque d'hématome par voie buccale sous forme de Méthyl - Testostérone (Glosso-Sterandryl). Des préparations synthetiques moins virilisantes peuvent être utilisées : Fluoxymesterone, oxymétholone.

Le traitement doit être prolongé au moins trois mois et sans doute au moins six mois avant de conclure à un échec. Le premier signe favorable est une poussée réticulocytaire qui survient entre le premier et le septième mois, elle annonce l'élevation du taux de l'hémoglobine bientôt accompagnée d'une augmentation des globules blancs. Les plaquettes sont plus lentes à réapparaitre. Le retour des trois lignées à la normale est exceptionnel.

Les complications liées à cette thérapeutique ne sont pas négligeables. Les signes de virilisation d'intensité variable suivant la drogue utilisée sont constants : ils sont reversibles à l'arrêt du traitement. Chez l'enfant la croissance n'est pas perturbée. L'hépatite cholostatique est fréquente, elle survient dans une proportion d'environ 25% pour l'ensemble des malades. Elle cède en quelques semaines après l'arrêt du traitement.

Les résultats du traitement appliqué à 49 malades atteints d'aplasie médullaire sont encourageants; en particulier dans la maladie de FANCONI, où six malades traités l'ont été avec un résultat positif, mais il est noté la rechute constante après l'arrêt de l'androgenotherapie.

L'analyse des résultats de l'androgenotherapie permet de préciser plusieurs points. Elle ne fait pas montrer de la différence entre l'activité des hormones virilisantes et celle des hormones non virilisantes ; le traitement est également actif quelque soit la gravité de l'aplasie ; le sexe et l'âge des malades ne semblent pas intervenir dans l'efficacité de cette thérapeutique.

L'efficacité du traitement est jugée essentiellement sur les globules rouges d'une part, le nombre des transfusions nécessaires diminue et le plus souvent ces dernières peuvent être totalement supprimées : chez 24 malades sur 25 bien traités, d'autre part l'étude isotopique de l'incorporation médullaire du fer montre dans 21 cas où elle a été faite avant et après six mois de traitement une production médullaire multipliée par cinq chez 15 malades, par 10 pour quelques malades,dans les six autres cas l'augmentation a été plus modeste, inférieure à cinq. L'ac-

tion sur les deux autres lignées est beaucoup moins nette ; en ce qui concerne les leucocytes une normalisation complète de leur nombre n'a été obtenue que cinq fois, une amélioration partielle quatre fois et neuf fois un résultat nul. Quant aux plaquettes une normalisation pratiquement complète a été obtenue sept fois, une amélioration avec un nombre de plaquettes supérieur à 60.000 par millimètre cube huit fois, neuf fois le résultat a été nul.

Le délai d'action du traitement est long, l'amélioration jugée sur la réticulocytose et la réduction du nombre de transfusions nécessaires apparait à partir du deuxième ou troisième mois après le début du traitement, la normalisation de la lignée rouge n'est obtenue qu'à partir du quatrième ou cinquième mois. Pour les leucocytes et les plaquettes, l'amélioration quant elle survient apparait du quatrième au sixième mois. Si l'amélioration ne s'est pas dessinée au bout de huit mois la prolongation du traitement est inutile.

La durée du traitement pose actuellement des problèmes, en effet tous les cas de maladie de FANCONI ont rechuté après l'arrêt du traitement même lorsque la guérison obtenue était complète. Les auteurs envisagent l'essai d'un traitement d'entretien.

Le mécanisme d'action de l'androgenothérapie reste encore inconnu, il semble que les androgènes agissent essentiellement sur la différenciation médullaire des éléments de la lignée rouge. En effet in vitro l'adjonction d'androgène à des incubats de moëlle active entraine la différenciation des cellules souches

vers les précurseurs de la lignée rouge, mais cette différenciation se fait de manière désordonnée. Chez l'homme les épreuves isotopiques au fer radio-actif, les dosages de l'hémoglobine foetale, de l'isozyme globulaire de la lacticodéshydrogénase et des protoporphyrines globulaires libres montrent que les globules rouges formés à la suite d'une androgénothérapie résultent d'une érythropoïèse forcée. Mais cette érythropoïèse même si elle est désordonnée multipliée par cinq ou par 10 permet un équilibre hématologique à peu près convenable chez les malades.

L'efficacité de cette thérapeutique rejette au second plan d'une part la corticothérapie qui ne doit plus être employée pour certains auteurs que comme traitement symptomatique notamment lors des hémorragies, d'autre part la splénectomie qui ne reste indiquée que lorsqu'il existe un élément hémolytique dûment prouvé.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

CLINIQUE HEMATOLOGIQUE - HOPITAL MUSTAPHA - OBSERVATION N° 344/68 H

Aiss.... Moussa est né en 1953 à Tichy région de BEJAIA) (Algérie). Il est hospitalisé pour anémie associée à des malformations.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le début apparent de la maladie remonte à 1967, marqué par une dyspnée à la marche motivant sa première hospitalisation à BEJAIA.

A son admission à l'hopital de cette ville, l'enfant est apyrétique.

Depuis longtpmps les parents avaient remarqué un retard dans son développement staturopondéral sans atteinte psychique mais c'est à l'occasion de son hospitalisation qu'on relève pour la première fois une pâleur accompagnée d'una altération assez importante de l'état général, à l'auscultation cardiaque, un souffle systolique de pointe pour lequel il est évacué en cardiologie dans le service du Professeur TOUMI à l'hopital Mustapha. Il s'agissait en fait d'un souffle anorganique satellite d'une anémie avec leucopénie puisque le taux d'hématocrite est à 6% l'équilibre leucocytaire très perturbé, globules blancs 2920 avec une lymphocytose à 90 %, PN neutro 7%, éosinophile 1%, baso 0%, Monocytes 2%.

La possibilité d'une anémie hémolytique est envisagée, mais l'absence de splénomégalie et les investigations plus aprofondies font écarter ce diagnostic. Le souffle est alors ramené à sa cause, l'anémie. Le malade est évacué le 13 Août 1968 à la Clinique Hématologique de l'Hopital Mustapha.

ANTECEDENTS

- Physiologique

La grossesse et l'accouchement furent normaux ainsi que le poids de naissance.

- Pathologique

Dans ses antécédents pathologiques on retrouve des épisodes

de diarrhée avec meloena, des lésions cutanées d'impétigo laissant après guérison des cicatrices disgracieuses, apparues à l'âge de cinq ans, d'évolution progressive, accompagnées d'une adénopathie inguinale droite.

FAMILIAUX

Ses trois frères et la seeur sont tous normaux. On ne retrouve pas d'anomalie ni chez les parents, ni chez les colatéraux. Il n'a pas été retrouvé de notion de consanguinité, il n'a pas été retrouvé non plus chez eux de signes cliniques de troubles hématologiques ; cependant un hémogramme n'a été fait chez aucun d'entre eux.

TABLEAU CLINIQUE

A son entrée dans le service, l'enfant présente un tableau d'anémie aiguë, malgré les multiples transfusions qu'il a déjà reçues. Il existe une pâleur nette, un souffle systolique, la tension artérielle est à 10/6 centimètre de mercure.

Le malade a un faciès vieillot et une microcéphalie avec un périmètre cranien à 50 cm. correspondant au périmètre cranien d'un enfant de 4 ans. Il n'a pas de tâches pigmentaires. Il a un aspect gracile et mesure un mètre 45 pour un poids de 34 Kg. Le foie et la rate sont cliniquement normaux, ainsi que les aires ganglionnaires. Il existe des troubles neurologiques caractérisés par des réflexes ostéotendineux vifs polycinétriques à droite avec une légère hype tonie des membres inférieurs mais sans trépidation épileptoide du pied. Le reste de l'examen neurologique est normal. Quant aux organes des sens il existe une hypoaccousie droite avec une malformation du pavillon et du conduit auditif externe.

Le pouce gauche est un peu plus gracile que le droit avec une légère hypotrophie de l'éminence thénar. L'articulation du pouce avec le poignet est bas situé. L'opposition du pouce avec les doigts est mauvaise : donnant l'aspect de ("main simiesque"). Aux membres inférieurs : pied plat gauche.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Le culot urinaire est normal, ne contient ni sucre ni albumine, l'urée sanguine est à 0,20 g.%, la sérologie syphilitique est négative, l'intradermoréaction tuberculinique est à dix mm., la radiographie pulmonaire sans anomalie.

ETUDE HEMATOLOGIQUE

- Hémogramme

hématocrite : 9%
globules blancs : 8700/millimètre cube
polynucléaires neutrophiles 30%
eosinophile 0%
lymphocytes 60%
basophiles 0%
monocytes 10%
plaquettes inférieures à 50.000/millimètre cube

- Etude d'une lame de sang : normocytose normochromie ; plaquettes présentes mais rares, pas de malformations leucocytaires.

- Ponction sternale pour l'étude de la moëlle osseuse : première ponction effectuée le 24.7.68: dureté normale de l'os .

Toutes les lignées hématopoïétiques sont présentes avec hyperplasie erythroblastique et granulopoïèse nettement diminuée. Un autre myélogramme est pratiqué le 5.8.68 ; il montre une moëlle osseuse désertique. Il n'y a pas d'éléments de la lignée erythroblastique, ni de mégacaryocytes. Présence de quelques éléments granuleux murs, surtout lymphocytaires et quelques plasmocytes. Cet ensemble évoque une pancytopénie due à une aplasie médullaire.

AUTRES EXAMENS

- Bilirubinémie totale 4,9 mg
Conjuguée 0 mgo/oo
Libre 4,9 mg o/oo

- Résistance globulaire : début de l'hémolyse à 4,78 ;
fin de l'hémolyse à 2,82 ;

- Etude de l'hémoglobine :

Résistance à la dénaturation alcaline 0,78%
Test de falciformation négative
Electrophorèse sur papier : hémoglobine A
fraction A_2 normale
conclusion : hémoglobine normale
Groupe sanguin : O Rhésus positif.

RADIO DU SQUELETTE

L'étude radiologique de l'ensemble du squelette décèle au niveau de la main droite un squelette du pouce grèle, effilé à son extrémité.

L'UROGRAPHIE INTRA-VEINEUSE

Les clichés obtenus après urographie intra-veineuse montrent des anomalies intéressantes. En effet " l'examen radiologique du rein confirme une anomalie de siège : si le rein gauche est pelvien et plaqué contre le flanc de L_5 en l'absence de compression, tandis que le ballon le remonte à la hauteur de L_4. Il y a donc une certaine mobilité rénale".

LE TRAITEMENT

- traitement à visée symptomatique :

(I) Sang

un litre par semaine de sang du 18 septembre au huit Octobre 1968.

0,500 l. par semaine du 31 Octobre au 13 Novembre

un litre par semaine du 20 Novembre au 29 Novembre 1968.

- traitement à visée physiopathologique
Testostérone injectable IM
une ampoule de 25 mg/jour pendant toute la durée de l'hospitalisation (trois mois)

EVOLUTION

Fin Août, le malade s'infecte = un panaris doit être incisé. C'est le premier symptome d'une transformation leucémique dont les signes hématologiques ne seront évidents que le 13 Novembre 1968 : envahissement du sang et de la moëlle par des lymphoblastes. Chimiothérapie inefficace (corticothérapie à la dose de 100 mg/m2, pas d'antimitotiques en raison de la pauvreté médullaire). Décès dans un tableau d'infection grave avec fièvre à 40° le 19.12.68.

AU TOTAL

Anémie de FANCONI chez un garcon de onze ans, originaire de BEJAIA, associant un retard staturopondéral net, une microcéphalie, une malformation du pavillon et du conduit auditif externe, une anomalie positionnelle et morphologique du pouce gauche, une hypotrophie de l'éminence thénar, un pied plat gauche, une mauvaise opposition du pouce gauche avec les autres doigts, une anomalies positionnelle du rein gauche, à une insuffisance médullaire globale mais prédominant sur les lignées érythrocytaire et plaquettaire. Corticothérapie pendant 21 jours et androgénothérapie durant trois mois, sans amélioration ni aggravation. Décès dans un épisode infectieux grave due à une leucémie.

CLINIQUE D'HEMATOLOGIE HOPITAL MUSTAPHA OBSERVATION N° 106/69 F

L'enfant GA... Sadia née en 1960, à Hussein Dey (ALGER) est hospitalisée pour anémie le 17 Mars 1969.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le début de la maladie ne peut être précisé. On sait qu'il y a une hospitalisation antérieure mais on n'en connait ni la date ni le motif exact.

ANTECEDENTS

- Personnels :

La grossesse et l'accouchement furent normaux, ainsi que le poids de naissance:

- collatéraux et familiaux :

Algérienne de père et de mère, elle possède un frère et une soeur plus âgés qu'elle, en parfait état de santé.

On ne retrouve pas de malformations ni chez les parents, ni chez les collatéraux. La notion de consanguinité n'a pas été notée. Il n'a pas été retrouvé non plus de signe clinique de troubles hématologiques chez les parents et les collatéraux bien qu'aucun contrôle de l'hémogramme n'ait pu être pratiqué chez eux.

EXAMEN CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE

- A son entrée à l'hopital, on est frappé d'abord par le retard staturopondéral. L'enfant a une allure vieillot, mesure 0,92 mètres et pèse 17 Kg. On note aussi une microcéphalie (périmètre cranien : 45 cm). Elle a un faciès bouffi, avec des taches purpuriques sur le visage, le bras et l'abdomen. Des gingivorragies et des hématomes spontanés diffus prédominant aux membres inférieurs. Il existe une décoloration cutanéo muqueuse très importante mais pas de taches pigmentaires.

L'examen clinique révèle le très mauvais état dentaire avec de multiples caries, une hypotonie musculaire avec hyper-

laxité ligamentaire, une démarche déhanchée, dandinante.

L'examen oculaire et celui de la sphère ORL sont normaux. Par contre une série de radiographies permet de préciser l'existence de diverses anomalies :

- luxation bilatérale de la hanche : les têtes fémorales sont déplacées vers le haut où s'est crée une véritable néo articulation.

- urographie intraveineuse : les clichés obtenus montrent une ectopie rénale droite "rein pelvien droit sans amputation descalices, mal rotation du rein gauche. Vessie normale. Les deux reins restent fonctionnellement normaux".

Examens complémentaires : pas d'anomalie radiologique, thoracique, réactions sérologiques de la syphilis négative, pas d'albuminurie, urémie à 0,28 g/l.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE

- Hémogramme

. globules rouges = 940.000/millimètre cube
. globules blancs = 6000/millimètre cube
polynucléaires neutrophiles 18%
eosinophile 0%
basophile 0%
lymphocytes 82%
monocytes 2%
plaquettes 60.000/millimètres cube
réticulocytes 1,6%

- examen d'un frottis de sang périphérique : très légère anisocytose, normochromie. Plaquettes rares isolées

- myélogramme : densité cellulaire faible ; il n'a pas été vu de mégacaryocytes.

myélopoïèse 50% dont 10% de cellules granuleuses
lymphocytose à 40% environ
myéloblastes moins de 5%

AUTRES EXAMENS

. fer sérique = 350 microgrammes pour cent ml

.. bilirubine totale = 7,2 mg Directe = 1,5
Libre = 5,9

résistance globulaire = hémolyse initiale à 4,3 ; totale à 3,2

- étude de l'hémoglobine
  test de falciformation négatif
  hémoglobine alcalino résistante 2,44%
- électrophorèse sur cellulose et sur gélose : type A.
- test de BREWER et dosage de la G6PD = pas d'anomalies.

TRAITEMENT ET EVOLUTION

La malade reçoit des transfusions (une par semaine en moyenne) et des corticoïdes (cortancyl 15 mg par jour) à partir du 12.01.69.

Son état reste stationnaire jusqu'en Août 1969 où apparait une pneumopathie aigue, vraisemblablement d'origine virale, qui emporte la malade en une semaine.

AU TOTAL

Anémie de FANCONI chez une fillette âgée de 10 ans, originaire d'Alger, associant un retard staturopondéral net, une hypotonie musculaire et une hyperlaxité ligamentaire, une microcéphalie, une luxation bilatérale de la hanche, une anomalie positionnelle des deux reins, à une insuffisance médullaire globale mais prédominant sur les lignées érythrocytaire et plaquettaire. Corticothérapie prolongée durant dix mois, sans amélioration ni aggravation. Décès dans un épisode infectieux pulmonaire intercurrent.

CLINIQUE DE PEDIATRIE - HOPITAL MUSTAPHA - OBSERVATION N° 1008/A 69

L'enfant DEL... Saliha, originaire de la Grande KABYLIE, est née en 1964. Elle est hospitalisée pour anémie le 12.06.1969.

HISTOIRE DE LA MALADIE

La maladie a été découverte un an plus tôt : c'est à l'occasion d'une crise douloureuse abdominale que la pancytopénie périphérique a été reconnue. La fillette est conduite en consultation le 12.06.69 et son état d'anémie aigue la fait admettre sur le champ en service d'hôpital.

ANTECEDENTS

- Physiologique :

L'enfant est né à terme, apparemment normale, sans accident pendant la grossesse ni à l'occasion de l'accouchement. Son poids à la naissance était dans les limites de la normale, et elle a reçu depuis sa naissance une alimentation correctement équilibrée.

- Pathologique :

On retrouve dans les antécédents pathologiques, une hospitalisation à l'hôpital de TIZI-OUZOU pour une anémie, pendant une durée de 29 jours, traitée par une association médicamenteuse (Erythroton).

- Collatéraux et familiaux :

On ne signale pas d'anomalie. La famille comporte trois enfants dont elle est l'ainée, ses deux frères et soeurs sont tous normaux ; les parents sont bien portants, il n'a pas été retrouvé de notion de consanguinité, ni de signes cliniques de troubles hématologiques. Le contrôle de l'hémogramme pratiqué chez le père est dans les limites normales.

EXAMEN CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

Dès l'abord, on est frappé par la pâleur de l'enfant, son faciès vieillot et son retard staturo-pondéral : elle pèse 11 Kg et mesure 0,92 m. Agénésie des deux pouces ; présence de tâches "café au lait" sur le dos, oedème des chevilles et la face antérieure des pieds.

Périmètre cranien 46 cm. On note à l'auscultation cardiaque un souffle systolique et une tachycardie. Sur le plan psychique il

existe un ratard mental manifeste : une aggressivité exagérée et un mutisme presque total.

L'examen oculaire revèle un strabisme discret; le globe oculaire est réduit sans qu'on puisse parler à proprement parler de microphtalmie (Pr. Agr. BOYER).

L'examen O.R.L. revèle une anomalie des pavillons des deux oreilles, sans infection de la sphère ORL.

- Les radiographies osseuses :

Les radiographies du squelette montrent, au niveau des mains, une absence des deux pouces, sans anomalie des autres os.

- l'urographie intra-veineuse : n'a pu être poursuivie par suite d'une intolérance au produit opaque ; elle a cependant montré sur le premier cliché une absence d'impregnation du rein gauche alors que le rein droit est bien visualisé.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Pas d'anomalie radiologique thoracique, pas d'albuminurie, ni de glycosurie, l'urémie à 0,25 g/l, réactions sérologiques de la syplilis négative.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE

- Hémogramme
  - Globules rouges 1.910.000/millimètre cube
  - Globules blancs 7.800/millimètre cube
    - Polynucléaires Neutrophiles 59%
      - Eosinophiles 1%
      - Basophiles 0%
    - Lymphocytes 39%
    - Monocytes 1%
  - Plaquettes 24.000/millimètre cube.

- examen d'un frottis de sang périphérique.
  - Anisocytose, Hypochromie
  - Plaquettes très rares sur le frottis.

- Myélogramme

Dureté normale de l'os lors de la ponction. Il persiste certe une certaine activité hématopoïétique et surtout une granulopoïèse

manifeste alors que l'érythropoïèse est présente mais très diminuée et comportant quelques dystrophies de maturation (macro ou normoblastes) évoquant une certaine carence en facteur antipernicieux ; néanmoins, l'aspect est celui d'une moëlle osseuse nettement hypoplasique et hypocellulaire. Le taux de plasmocytes est supérieur à la normale ; il n'a pas été vu de mégacaryocytes.

- biopsie médullaire (10.07.69)

Ce prélèvement intéresse un os spongieux dont les lamelles délimitent quelques cavités médullaires contenant un tissu conjonctivo-adipo-oedémateux et des hématies. Il n'existe pratiquement pas d'éléments hématopoiétiques (Dr. LAHRECHE).

AUTRES EXAMENS

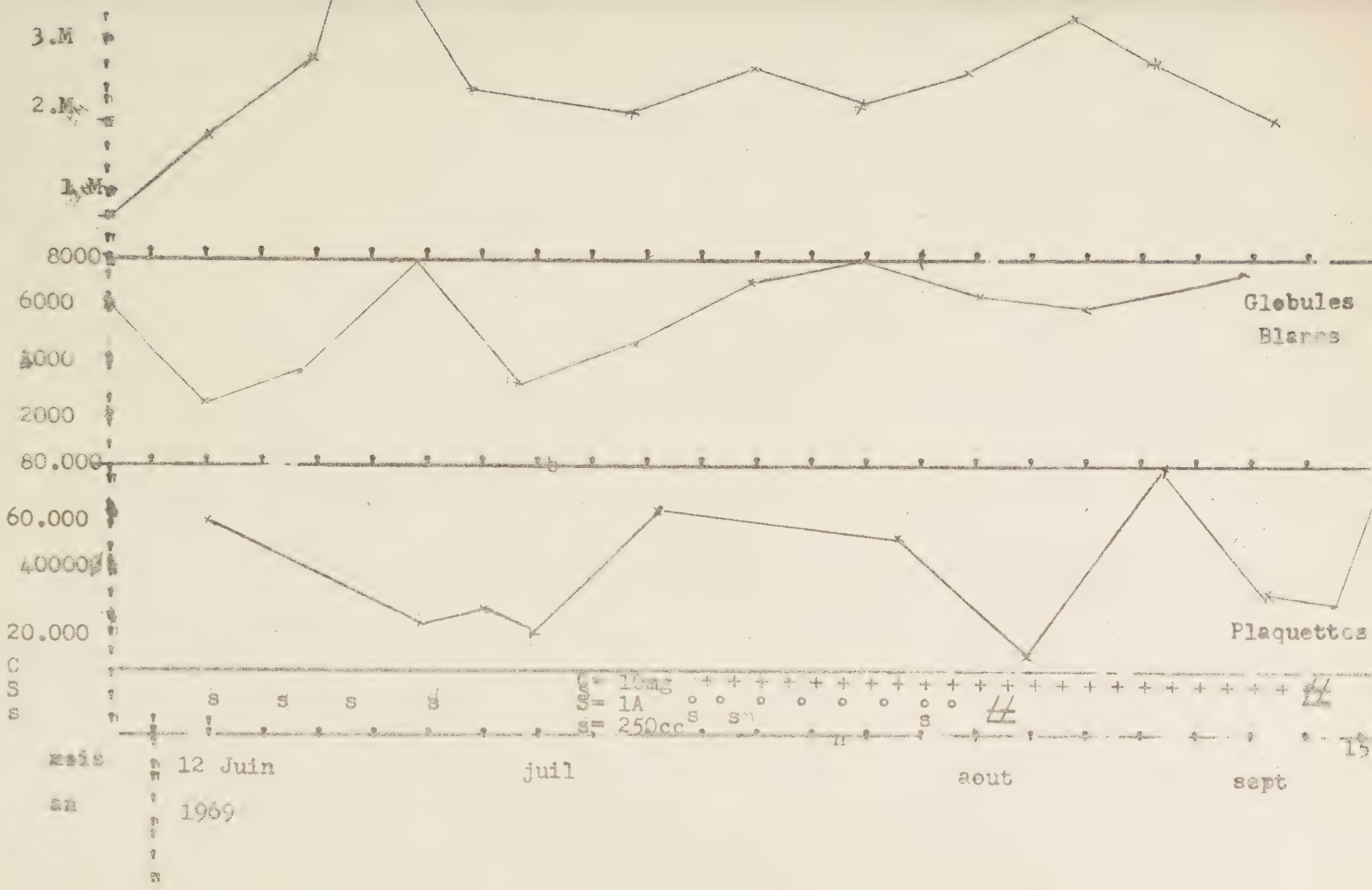
Groupe sanguin : B Rhésus positif
Bilirubinémie totale 26,6 mg/l — Directe 1,3 mg/l
Libre 25,3 mg/l
Taux de réticulocytes 0,5%
Résistance globulaire : hémolyse initiale à 5,3 °/oo ; totale à 2,54 o/oo
Etude de l'hémoglobine : Test de falciformation négatif, Hémoglobine alcalinorésistance 7,70%
Electrophorèse : sur papier : hémoglobine A + trace de F fraction A_2 normale.
sur gélose : hémoglobine A + F (Pr. agr. BENABADJI)

TRAITEMENT ET EVOLUTION

L'enfant est d'abord transfusé (un litre de sang en un mois) puis traitée par un corticoïde (Cortancyl 30 mg/jour) auquel on associe de la Testosterone (Sterandril 25 mg/jour en intramusculaire).

L'androgénothérapie est suspendue au bout de cinquante et un jours devant le risque de virilisation.

Après trois mois de traitement, il s'avère que celui-ci n'est guère efficace. L'anémie persiste avec un taux d'hématocrite à 25,6%, et l'enfant quitte l'hopital en mauvais état général.


3.M
2.M
8000
6000
4000
2000
80.000
60.000
40000
20.000
Globules
Blancs
Plaquettes
= 10mg
= 1A
= 250cc
12 Juin
juil
aout
sept
mois
an
1969

AU TOTAL

Anémie de FANCONI chez une fillette de cinq ans, originaire de KABYLIE, associant un retard staturo-ponderal net, une pigmentation "café au lait", des malformations de l'oreille externe et des deux yeux, une agénésie des pouces, et des troubles psychiques à une insuffisance médullaire globale, mais prédominant sur les lignées érythrocytaire et plaquettaire. Corticothérapie inefficace ; l'androgénothérapie n'a pas été, poursuivie à cause du risque de virilisation.

CLINIQUE DE PEDIATRIE - HOPITAL PARNET - OBSERVATION N° 589/65

BOU... Amar né en 1953, originaire de TIZI-OUZOU (ALGERIE) est hospitalisé pour anémie le 2 Août 1965.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Il n'est pas possible de préciser la date de début de la maladie en interrogeant l'enfant. Il a été hospitalisé à TIZI-OUZOU le 8.5.65 profondément anémié (1.500.000 GR/mm3) avec un petit syndrome hémorragique (épistaxis, échymoses,). Il reçoit sept transfusions, des extraits de foie et de la vitamine B12. L'échec de ce traitement conduit à le faire évacuer à ALGER, le 2.8.65.

ANTECEDENTS

- Personnels :

Physiologique : il est né à terme d'une grossesse normale, sans accident au cours de l'accouchement. Son poids à la naissance était semble-t-il dans les limites normales.

Pathologiques : dans ses antécédents on note un traumatisme abdominal qui a nécessité une intervention en 1952 pour extraction de corps étranger. Il a été vacciné contre la coqueluche, et a reçu son BCG. Son teint a été toujours pâle, mais il n'a jamais eu d'accident dyspnéique.

- Collatéraux et familiaux:

Il n'y a pas de notion de consanguinité dans le mariage dont il est issu. Père et mère bien portants. Il est membre d'une fratrie de quatre enfants ; une de ses soeurs est morte à l'âge de dix ans dans un tableau d'anémie aigue. Il n'y a pas d'anomalie chez les autres membres de la fratrie, ni chez les collatéraux.

TABLEAU CLINIQUE

L'enfant est plutôt chétif, modérément hypotrophique, il pesait 19 Kg 500 à neuf ans, 26 Kg à 13 ans; Périmètre crânien 52 cm.

Ce qui domine le tableau c'est cette pâleur extrême des téguments avec un fond légèrement sub-ictérique. Ce syndrome anémique se manifeste aussi par une asthénie et un souffle systolique. Ces signes sont permanents, mais variables dans leur intensité.

Des infections qui seront nombreuses et diverses tout au long de l'évolution indiquent une leucopénie. Une grande tendance à saigner révèle la thrombopénie ; épistaxis, gingivorragie, tâches purpuriques tantôt localisées, tantôt disséminées, avec des échymoses multiples.

La peau de l'enfant présente une tâche pigmentaire occupant tout le flanc gauche de couleur grisâtre. Cette pigmentation donne à la peau un aspect"crasseux" finement réticulé.

L'examen somatique ne montre pas d'intumescence des organes lymphoïdes ; les testicules paraissent petits ; on note une hyper-réflexité rotulienne bilatérale.

L'examen du Fond d'oeil montre une pâleur anormale de la papille, et ses bords sont légèrements flous, ce qui pourrait évoquer avec le contexte clinique une atteinte neuro-anémique, avec absence d'anomalie fonctionnelle. L'examen de la sphère O.R.L. est normal.

Les radiographies osseuses montrent un spina-bifida en L_5 et une agénésie de la 12° côte gauche.
L'urographie intra-veineuse montre à droite un calice moyen rudimentaire (Pr. BENDIB).

EXAMENS COMMLEMENTAIRES

Radiographies pulmonaires sans anomalies ; cuti-réaction tuberculinique négative, sérologie syphilitique négative ; azotémie (0,44 g/l. ; et glycémie (0,88 g/l) sont normales.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

L'hémogramme montre que l'anémie est le phénomène constant, quoique d'intensité variable : 2.500.000 GR/mm3 en moyenne, elle peut aller jusqu'à 1.000.000 GR/mm3.

La leucopénie est modérée : 4000 GB/mm3. Une thrombopénie existe peu marquée : 100.000 plaquettes/mm3.

L'examen d'un frottis de sang périphérique donne lieu aux constatations suivantes :

" Erythrocytes = anisocytose, macrocytose, hypochromie.
Leucocytes : Polynucléaires neutrophiles 59%, Polynucléaires éosinophiles 5%, Polynucléaires basophiles 1%, Lymphocytes 35%, Myélocytes 2%, Métamyélocytes 3%, Plasmocytes 2%. Plaquettes:très rares ".

Myélogramme :

Erythropoïèse normoblastique : 30%, granulopoïèse très déprimée, Plasmocytose : normale, hypoplasie megacaryocytaire avec thrombopénie.

Etude d'une biopsie osseuse :

Travée osseuse de structure normale. Certains espaces médullaires renferment quelques éléments hématopoïétiques, d'autres sont entièrement envahis par du tissu graisseux. Nombreux ilots érythropoiétiques, la lignée granuleuse est représentée par des formes jeunes (Promyélocytes, Métamyélocytes) très peu de Polynucléaires, presque pas de Mégacaryocytes ni de Plaquettes (Dr ZIDANE)

AUTRES EXAMENS

Groupe sanguin : A Rhésus positif.
Exploration fonctionnelle hépatique sans anomalie.
Bilirubinémie totale 58 mg/l. (conjuguée 34 mg/l, libre 24 mg/l.)
Réticulocytes 3,5% , Fer sérique à 160 g.
Résistance globulaire : Hémolyse initiale à 4,6 °/oo, totale à 3,8 °/oo
Etude de l'hémoglobine : test de falciformation négatif ;
hémoglobine alcalino-résistante 6,08 % ;
electrophorèse : type A
Epreuve de réversion de la méthémoglobinémie normale.
Test de COOMBS, direct et indirect, normal.
Etude de la survie érythrocytaire par marquage au chrome radioactif non pratiqué.

LE TRAITEMENT : Le traitement institué comporte, en dehors des transfusions nécessaires, une corticothérapie (Cortancyl 45 mg / jour)

associée à de la vitamine C, de l'acide folique, des extraits hépatiques et chaque semaine, une injection de pénicilline retard (extencilline).

L'enfant quitte l'hopital le 14.07.66 mais doit y revenir souvent pour y recevoir des transfusions : 52 transfusions de 250 centimètres cube en quatre ans. On associe de la Testostérone au Cortancyl (Stérandryl 50 mg deux fois par semaine à partir du 1.05.66, la Noréthandrenolone (Nilvar) remplace le Sterandril à partir du 2.02.68 (six comprimés dosé à 5 mg chaque jour) .

L'EVOLUTION

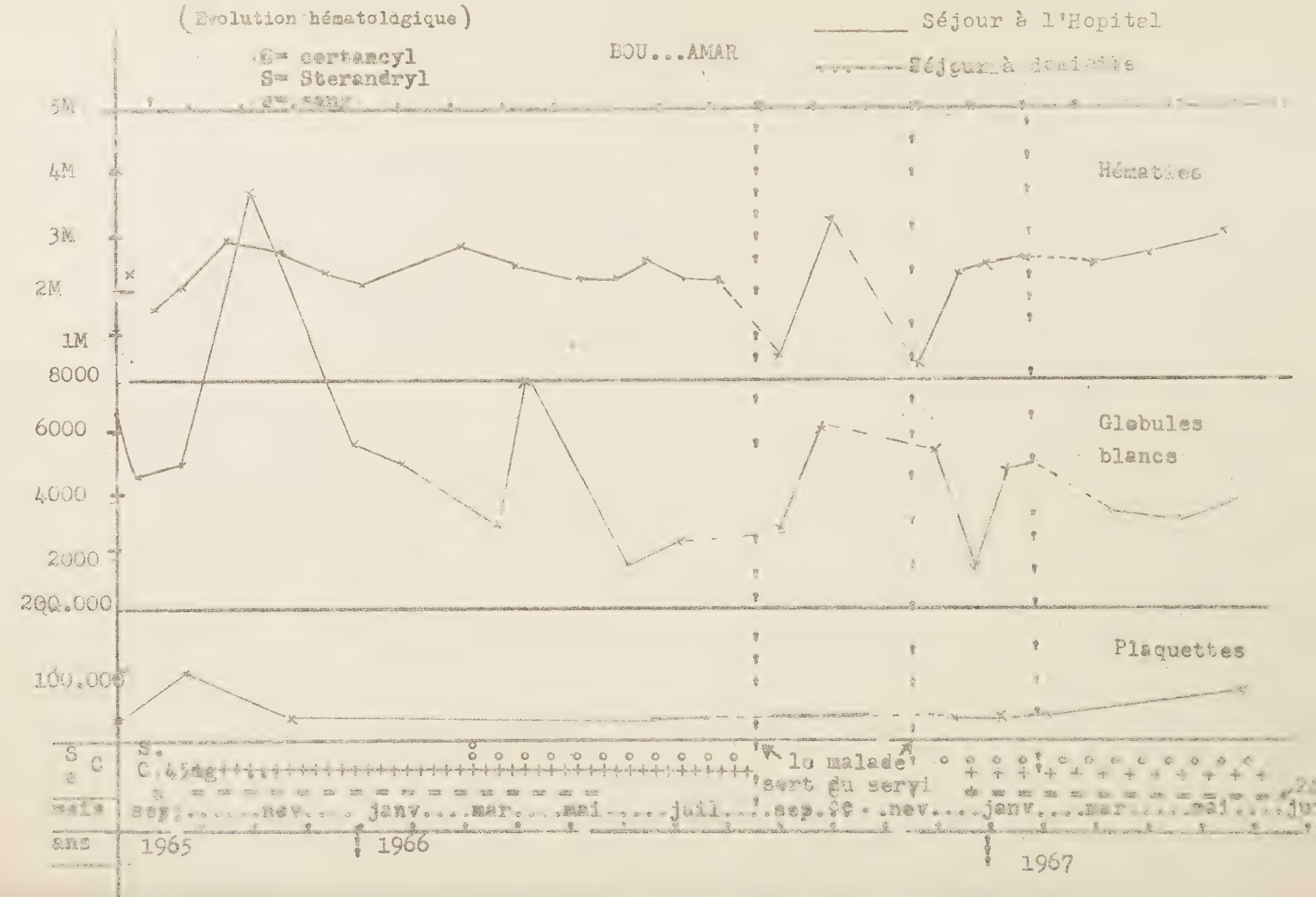
Avec ce traitement, le malade a évolué sur le mode chronique pendant quatre ans sans qu'on puisse observer une aggravation nette. Seule la nécessité de transfusions un peu plus fréquentes se fait sentir depuis quelques mois. Cependant, son anémie, quoique s'aggravant lentement, parait relativement bien tolérée, si l'on en juge par les chiffres impressionnants que l'on trouve le plus souvent quant il arrive à l'hopital, et que l'on ne soupçonne pas toujours en voyant son état. Son évolution somatique est bonne, mais il présente des troubles psychiques au cours de chaque crise de déglobulisation.

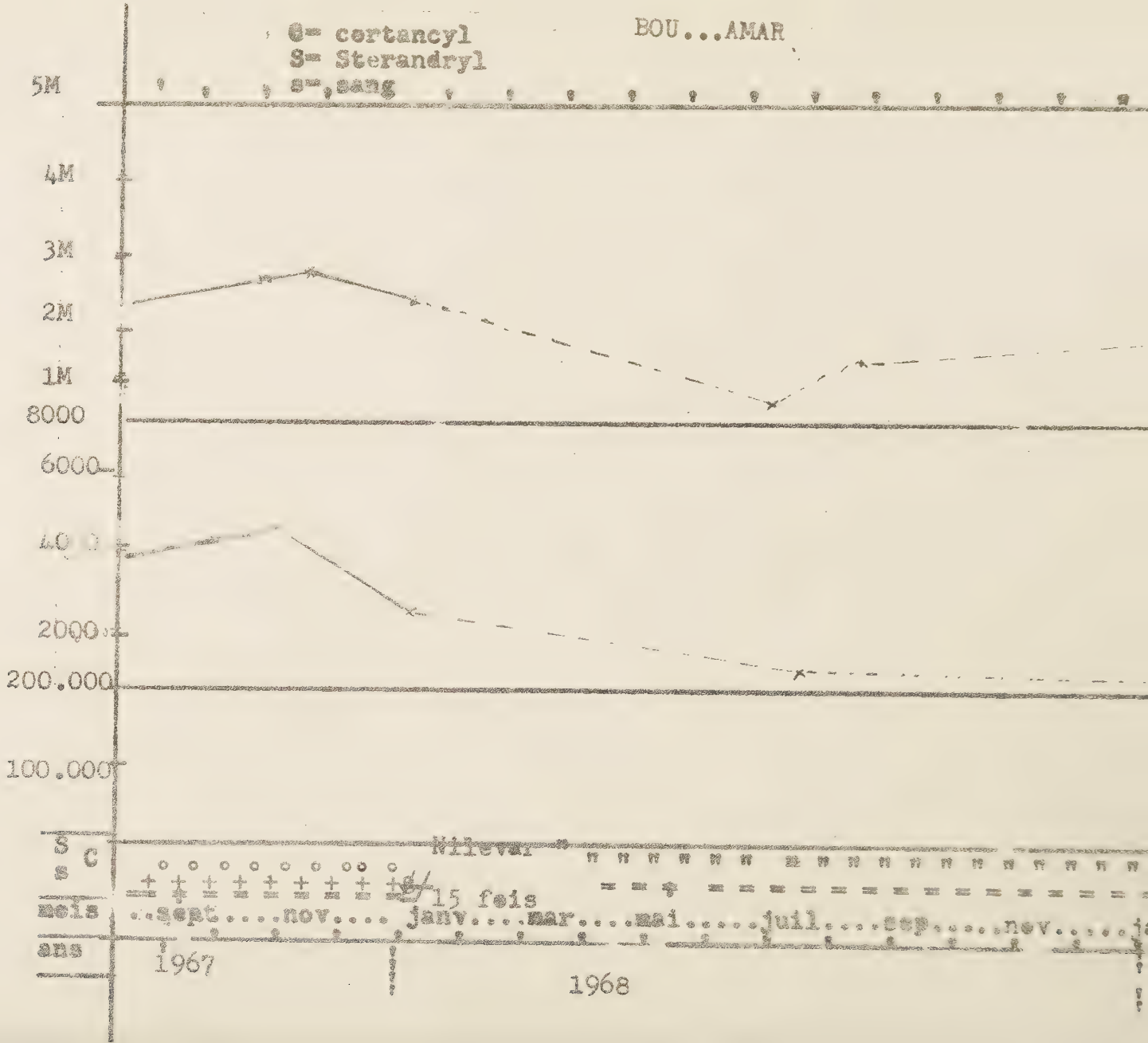
Depuis plus de 4 ans il revient à l'hopital, et de façon assez irréruglière, chaque fois que son état général devient trop alarmant, soit à cause de l'anémie et de l'asthénie, soit à cause d'une reprise des accidents hémorragiques, soit à cause des infections intercurrentes qui ont jalonné cette évolution, et ont nécessité l'adjonction d'antibiotiques au traitement.

La dernière hospitalisation date de Novembre 1969. A son entrée, l'enfant qui a 13 ans, mesure 1,36 mètres et pèse 25 Kg et présente une température à 38°, une anémie grave avec décoloration des muqueuses et un sub-ictère. Les globules rouges sont à 1.010.000/mm3, les globules blancs à 2.300/mm3 ; l'hyperbilirubinémie persiste (conjuguée 24 mg/l; libre 32 mg/l). Il y a des gingivorragies et des ecchymoses.

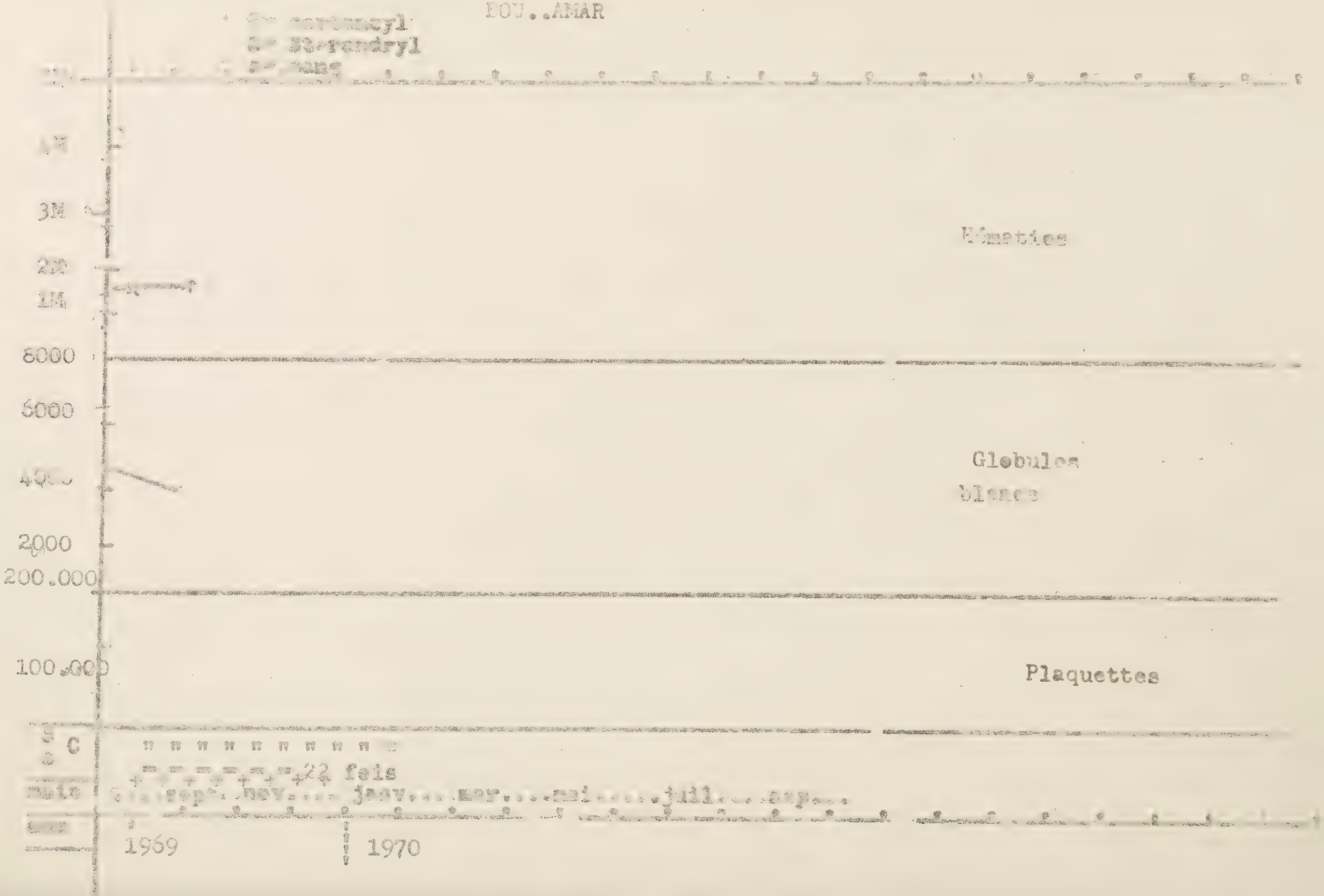
ENQUETE FAMILIALE

Les contrôles hématologiques qui ont pu être faits dans la famille du malade n'ont montré aucune anomalie de la numération rouge, blanche et l'équilibre leucocytaire, chez les parents comme chez les deux frères et deux soeurs.


(Evolution hématologique)
C= certancyl
S= Sterandryl
BOU...AMAR
Séjour à l'Hôpital
Séjour à domicile
5M
4M
3M
2M
1M
Hématies
8000
6000
4000
2000
Globules blancs
200.000
100.000
Plaquettes
S.
C.
S.
C.
le malade sort du servi
sept.
nov.
janv.
mar.
mai
juil.
sep.
nov.
janv.
mar.
mai
ans
1965
1966
1967


C= cortancyl
S= Sterandryl
s= sang
BOU...AMAR
5M
4M
3M
2M
1M
8000
6000
4000
2000
200.000
100.000
Nivelar
S
s
C
15 fois
sept....nov.... janv....mar....mai.....juil....sep.....nov.....
mois
ans
1967
1968

BOU..AMAR


Hématies
Globules blancs
8000
6000
2000
200.000
100.000
Plaquettes
1969
1970

Date	Traitement	Sang périphérique	Moelle	Selle	
29-1-1966	Sang . Cortancyl, Purée globulaire, Foldine et Extrait de Foie.	GR=2.100.000 GB=7.900 Pl=inchangées	Anomalies persistantes de la lignée, érythroblastique, Moelle hypoplasique.		
4-4-1966	Cortancyl 7mg Extrait de Foie, Foldine Purée globulaire.	GR=2.960.000 GB=9.200 Pl= inchangées	Réticulocytes 2% meilleure activité de la lignée rouge.		
11-5-1966	Stérandryl 50mg 2 fois par semaine Leucé Purée globulaire Foldine et Extrait de Foie.	GR=2200.000 GB=30.000 Pl=32.500		1,19	
7-7-1966	Stérandryl 75mg 2 fois par semaine Leucé Extrait de Foie et Foldine Purée globulaire.	GR=1.800.000 GB= 3.800 Pl=55.000			

C.T.H

Date	Traitement	Sang périphérique	Moelle	Taille R.N.G
31-5-1966	Sang Purée globulaire	GR=1.720.000 GB=5.200 Pl= non recherchées.		1,22
5-12-1966	Cortancyl 20mg/j Sterandryl 50mg tous les deux jours	GR=2.720.000 GB=4.900		1,23
7-3-1967	Cortancyl 20mg/j Stérandryl 50mg tous les deux jours.	GR= 1. 630.000 GB=3.500		1,26
5-4-1967	Cortancyl 30mg/j Stérandryl 50mg tous les deux jours	GR=2.430.000 GB=5.000	Meilleure activité de la lignée rouge. Réticulocytes à 2%	1,27
30-6-1967	Cortancyl 15mg/j	GR=1.450.000 GB=3000		

Date	Traitement	Sang périphérique	Moelle	Taille	S.E.G
3-8-1967	Cortancyl 15mg /j Stérandryl 25mg tous les deux jours	GR=2.280.000 GB=4.000	Réticulocytes à 6%, hyperplasie érythroblastique, granulopoièse active, moelle riche		
18-9-1967	Cortancyl 15mg/j Stérandryl 25mg 3 fois par semaine Purée globulaire 4 fois 250cc en 15js	GR=2.450.000 GB=3000 Pl=110.000			
6-11-1967	Purée globulaire 5 fois en 20 jours de 250cc	GR=1.750.000 GB=1.900 Pl=54.000	Hypocellularité érythropoièse à 28%		
26-2-1968	Cortancyl 30mg/j Leuco4 Stérandryl 25mg 3 fois par semaine Purée globulaire 3 fois 250cc en 5js	GR=2.300.000 GB=2.100	Activité hématopoiétique modérée, quelques ilots érythroblastiques, hyperplasie réticulocytaire granulopoièse hypoplasique.	1,28	

Date	Traitement	Sang périphérique /mm3	Moelle	Taille m	ECG
5-4-1968	Nilevar 6cp/j Purée globulaire	GR=1.350.000 GB=2.500	Quelques rares ilots érythroblastique Absence de Mégacaryocytes et de Cellules malignes	1,30	
22-6-68	Nilevar 3cp/j	GR=1.230.000 GB=4.200			
22-8-68	Nilevar 3cp/j Cortancyl 25mg/j	GR=1.150.000 GB=4.000			
17-9-68	Nilevar 3cp/j Cortancyl 20mg/j Extencilline I.200.000/j en IM ClK=1g Ca=1g	GR=2.620.000 GB=3000			
11-2-69	Nilevar 3cp/j Sang 2 fois 250cc en 10js	GR=2.300.000 GB=3.000 Pl=26.000	Moelle pauvre Absence de Mégacaryocytes Erythropoièse normoblastique Granulopoièse très déprimée		
7-3-69	Nilevar 3cp/j	GR=1.600.000 GB=4.000			

Date	Traitement	Sang périphérique	Moelle	Taille mètre	ECG
9-5-69	Nilevar 3cp/j Sang 6 fois 250cc en en 10 jours	GR=680.000 GB=5.400			dans les limites normales
13-5-69	Nilevar 3cp/j Cortancyl 5mg/j Régime sans sel	GR=1540.000 GB=4.000			
26-6-69	Nilevar 3cp/j Cortancyl 5mg/J Purée globulaire 1 fois/sem			1,31	
18-7-69	Idème	GR=1.280.000 GB=4.000			
21-10-69	Nilevar 3cp/j Cortancyl 5mg/j régime sans sel	GR=1.090.000 GB=2.300	Moelle désertique, quelques rares érythroblastes et de cellules réticulaires	1,36	

AU TOTAL

Anémie de FANCONI chez un garçon âgé de treize ans, originaire de KABYLIE, associant un retard staturo-pondéral net, une pigmentation diffuse, une hyperréflectivité rotulienne, un spina-bifida de L_5, et une agénésie de la 12e côte gauche à une insuffisance médullaire globale mais prédominant sur les lignées érythrocytaire et plaquettaire aggravée par une hyperhémolyse. Corticothérapie et androgenothérapie (Sterandrul puis Nilvar) associées. Etat relativement constant pendant les quatre années d'observation, avec cependant des épisodes de géglobulisation nécessitant des transfusions.

CLINIQUE DE PEDIATRIE HOPITAL PARNET OBSERVATION N° 966/68.

Fas... El Hadj est né le 30 Mai 1957 à Bab-el-Oued (ALGER). Il est hospitalisé le 26.4.68 pour "anémie aigue" avec retard staturopondéral important.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le début de la maladie remonte à deux ans, marqué par une diarrhée profuse accompagnée de vomissements, rebelle à la thérapeutique et qui sera à l'origine de multiples consultations chez des médecins différents. Sous traitement au Métodopamine (Primpéran), les vomissements cèdent, mais l'état général ne s'améliore pas pour autant. C'est devant l'aggravation de l'état général et l'apparition d'une pâleur importante que les parents du jeune malade l'amène à la consultation de Pédiatrie, service du Professeur A.BENALLEGUE le 28 Avril 1968. Son hospitalisation fût aussitôt décidée.

ANTECEDENTS :

- Physiologique

La grossesse et l'accouchement sont normaux ainsi que le poids de naissance. Il a reçu les vaccinations antidiphtériques, antivariolique et antidétanique mais pas le BCG.

- Pathologique

On note dans ses antécédents un traumatisme de l'oeil gauche ayant entrainé deux interventions sans succès. Actuellement l'enfant est borgne.

FAMILIAUX ET COLLATERAUX

Il est à signaler que l'enfant est issu d'un mariage consanguin (la mère et la cousine du mari). Le père est décédé pendant la guerre de libération nationale. La mère et les quatre autres enfants de même père ne présentent pas d'antécédents pathologiques ni d'anomalies morphologiques.

EXAMEN CLINIQUE

A son entrée dans le service, l'enfant, âgé de 11 ans, pèse 19 Kg 500 et mesure 124 cm. Il présente un tableau d'anémie

aigue = pâleur, soif, pouls filant et une arriération mentale assez marquée.

A l'auscultation cardiaque il existe un souffle systolique mésocardiaque, avec un pouls à 100, une tension artérielle à 11/7.

- un syndrome hémorragique avec des échymoses sur les membres inférieurs et des taches purpuriques dissiminées sur tout le corps. Une pigmentation jaune sale à topographie diffuse.

- des suffusions anguines au niveau de l'arrière gorge.

- une microcéphalie : périmètre cranien 54 cm.

La rate n'est ni palpable ni percutable, le foie n'est pas augmenté de volumes, les aires ganglionnaires sont libres. Les réflexes sont normaux. Au niveau de la main : assymétrie des plis palmaires, avec un pli médian transversal à droite.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- examens systématiques:

Bw Négatif
glycémie 0,80 o/oo
urée sanguine 0,30 o/oo
cholestérol total 1,36 g%
estérifié 0,70 g%
albuminurie 0
radiographie pulmonaire normal

- examens hématologiques

globules rouges 1.210.000/millimètre cube
glboules blancs 4.200/millimètre cube

polynucléaire neutrophile : 30%
eosinophile : 1%
basophile : 1%
lymphocytes : 65%
monocytes : 1 %
taux d'hémoglobine : 28%

- examen d'une lame de sang

les frottis montrent une macrocytose avec une anisocytose peu marquée avec un pourcentage d'érythroblaste à 3% ; plaquettes très rares.

- examen de la moëlle osseuse

Le premier myélogramme pratiqué le 21.6.1968, fournit un étalement pauvre absence de mégacaryocytes. Activité hématologique réduite, surtout en ce qui concerne la lignée rouge.

Accentuation de la trame conjonctivo-vasculaire. Importante prolifération des mastocytes (Dr. ZIDANE).

- un autre prélèvement un mois plus tard, montre un aspect différent.

richesse cellulaire normale
érythropoïèse active 50%
éléments nucléés, normoblastiques
lymphocytose 30 %
lignée granuleuse déprimée
absence de cellules anormales
absence de signe d'hémolyse

AUTRES EXAMENS

- fer sérique 350 grammes pour 100 centimètres cubes de plasma
- bilirubine totale 15 mg : directe : 5 mg/litre
  libre : 10mg/litre
- le taux de réticulocytes I%
- résistance globulaire : début de l'hémolyse : 6,5
  hémolyse totale à 2,8
- étude de l'hémoglobine
  . résistance à la dénaturation alcaline : 14,12%
  . électrophorèse : présence d'hémoglobine de type A et de type F.

- étude de la durée de vie des hématies au chrome radioactif.

L'exploration au chrome radioactif donne des résultats suivant : durée de vie des hématies raccourcie (T1/2 = 14 jours)
Il n'y a pas de séquestration splénique.
Groupe Sanguin A Rhésus positif.

- examen du fond d'oeil

à gauche : atrophie du globe
à droite : segment antérieur non modifié, les artères sont rétrécies, la papille est pâle avec petit oedème de la rétine autour de la papille.

- radiographie du squelette

absence de la 12e côte droite
spina bifida en S 1

- urographie intraveineuse : certains calices paraissent plus courts que normalement (Pr. BENDIB)

TRAITEMENT

- traitement à visée symptomatique

sang 250 centimètres cube une seule fois (le jour de son hospitalisation le 26.04.68).

- traitement à visée pathogénique :

° deltacortisone (cortancyl) en comprimés per os à raison de 30 mg par jour en doses dégressives pendant quatre mois, du 26.04.68 au 18.06.68. Il est arrêté depuis cette date.

- Norethandrolone (Nelevar) en commrimés per os à raison de 30 mg par jour depuis le 18.05.68 sans interruption jusqu'à ce jour.

ENQUETE FAMILIALE

L'enquête familiale est négative en ce qui concerne l'examen clinique et hématologique : absence d'hémoglobine F à l'électrophorèse chez les 4 frères et soeurs et la mère.

EVOLUTION

L'enfant après deux mois de traitement, accuse une amélioration très nette ; bon état général, lèvres roses. On diminue alors la dose de cortancyl, tout en continuant le Nilevar à raison de 30 mg. par jour. L'état général est toujours bon, mais on assiste à une poussée hypertensive (TA = 15/7) probablement due au cortancyl. On diminue à nouveau celui-ci, la TA diminue, et on décide l'arrêt total du cortancyl le 15.08.68,

, mais on note le 21.8.68 une diminution des globules rouges, et se pose alors à nouveau le problème de la corticothérapie. On décide cependant d'attendre ; le 23 Août 68 les globules rouges sont à 3.560.000/millimètres cube et les globules blancs à 4700/millimètres cube. On continue le Nilevar sans reprendre la corticothérapie, le malade quitte alors l'hopital, avec ce traitement, et revient une fois par semaine pour contrôle hématologique. Il existe une nette amélioration de son état psychique, et une assez bonne évolution somatique.

La dernière hospitalisation remonte au 2 Décembre 1968. Il présente à son admission une pâleur intense avec décoloration des conjonctives et des muqueuses, une température à 37°, un hématome sous cutané à la face externe de la cuisse gauche, il a 12 ans, pèse 28 Kg 500 et mesure 1 mètre 33. Une tension artérielle à 12/7 et un pouls à 72/minute. L'enfant bénéficie alors du simple traitement au Nilevar avec de la vitamine C, sans transfusion, quand le 18 Décembre 1968, il présente une poussée ictérique avec herpès péribuccal. Le bilan clinique avec son cortège de prurit, d'hépatomégalie, les selles décolorées, les urines foncées incite à pratiquer des examens biologiques qui confirment le diagnostic d'hépatite virale. Un traitement est aussitôt institué, comportant du cortancyl à raison de 20 mg par jour à dose dégressive par palier de 5 mg toutes les semaines jusqu'au 10 Février 1968, de la Mystécline six comprimés par jour, et du Nilevar à raison de 30 mg par jour. Au bout d'un mois, tout rentre dans l'ordre, les corticoïdes sont arrêtés et on continue le Nilvar jusqu'à sa sortie, traitement qu'il poursuivra à domicile.

Le malade est revu un an plus tard, le 22 Décembre 1969.

1/ Hémogramme

globules rouges : 2.680.000/millimètre cube
globules blancs : 5.200/millimètre cube
polynucléaires neutrophile 40%
éosinophile 2%
basophile 0%
lymphocytes : 57%
monocytes : 1%
plaquettes : 50.000/millimètre cube

2/ Myélogramme = frottis trop pauvres en éléments myéloïdes pour se prêter à une interprétation.

FASS... EL HADI

Date	Traitement	Sang périphérique	Moelle	Taillemètre	ECG
26-4-68	Sang 250cc	GR=1.210.000 GB=4200		1,24	Tracé normal
17-5-68	Nilevar 3cp/j Cortancyl 30mg/j	GR=2.200.000 GB=3.400 Pl=80.000	Hypoplasie de la lignée rouge, nombreux Mastocytes.		
20-5-68	Idème	GR=1.860.000 GB=6.400	Activité hématopoiétique très reduite surtout en lignée rouge trame conjonctive vasculaire accentuée.		
28-5-68	Nilevar 3cp/j Cortancyl 25mg/j	GR=3.600.000 GB=6.100			
3-6-68	Idème	GR=2.800.000 GB=6.800			
11-6-68	Nilevar 3cp/j Cortancyl 20mg	GR=2.800.000 GB=4.800 Pl=120.000			

Date	Traitement	Sang périphérique/mm^3	Moelle	Taille RBG mètre
17-6-68	Nilevar 3cp/j Cortancyl [illegible]mg/j	GR=3.180.000 GB=7.400 Pl=130.000	Richesse cellulaire normale	
26-7-68	Nilevar 3cp/j Cortancyl 15mg/j	GR=3.790.000 GB=5.800		
[illegible]-8-68	Nilevar 3cp/j Cortancyl 10mg/j	GR=4.800.000		
[illegible]-8-68	Nilevar 3cp/j Cortancyl 7,5mg/j	GR=3560.000 GB=4.700	Erythropoièse assez marquée quelques Mastocytes.	
[illegible]-10-6[illegible]	Nilevar 3cp/j	GR=4.120.000 GB=4.500		1,31
[illegible]-12-68	Nilevar 3cp/j	GR=3.750.000 GB= 7.000	richesse cellulaire normale	
28-12-68	Nilevar 3cp/j	GR=3.780.000 GB=4.000		

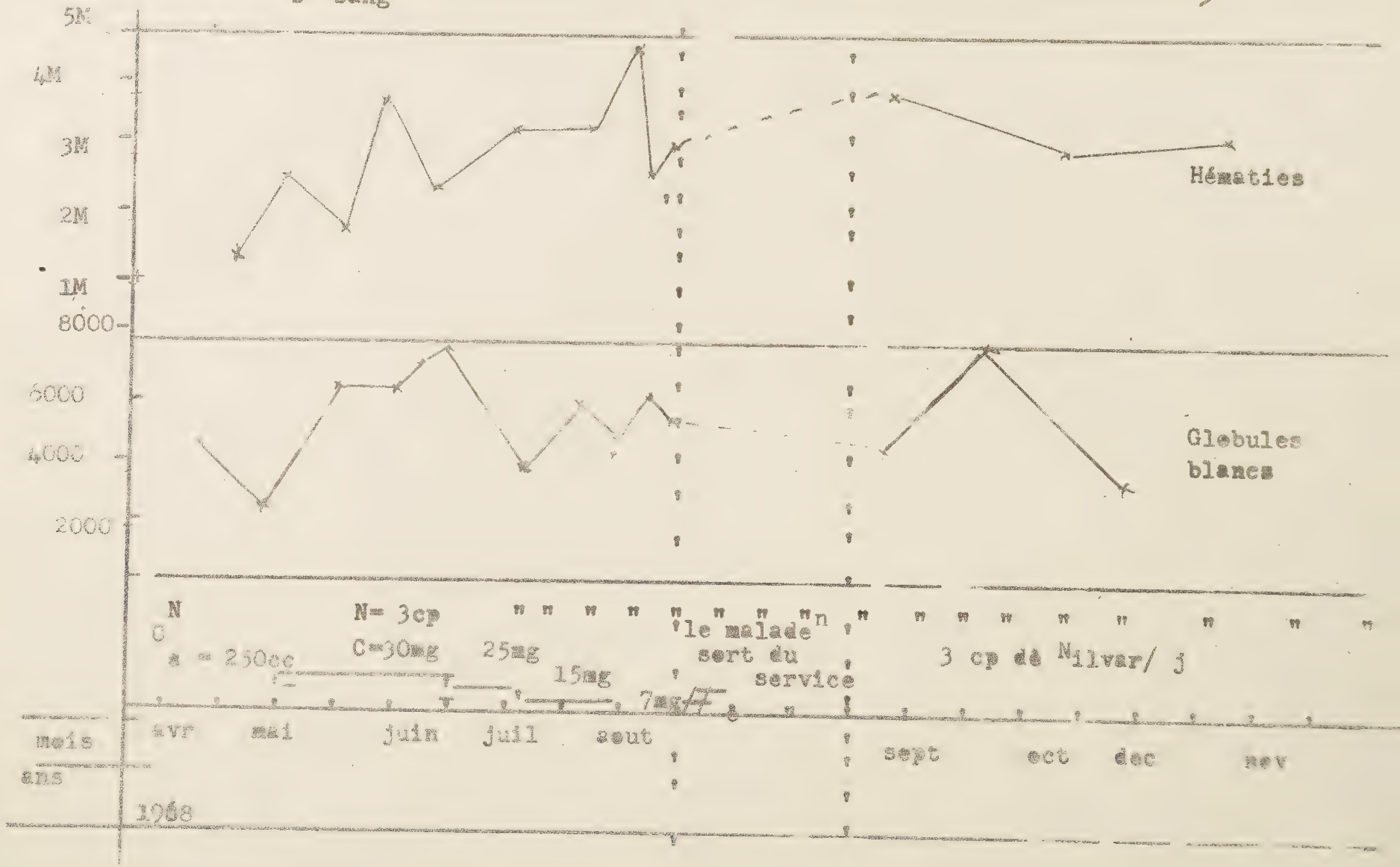
Date	Traitement	Sang périphérique	Moelle	Taillr mètre	E.E.G
16-1-69	Nilevar 3cp/j	GB=12.400 Pl =90.000	Moelle Riche érythrepoièse normoblastique 38% granulepoièse active		
25-1-69	Nilevar 3cp/j	GR=4.800.000 GB=9.200 Pl=150.000		1,32	Tracé normal
12-2-69	Nilevar 3cp/j	GR=3.800.000 GB=10.100	richesse moyenne érythrepoièse normoblastique 22% granulepoièse active, Lymphocytes 53% Moelle riche avec lymphocytose.		
4-3-69	Nilevar 3cp/j	GR=3.800.000 GB=4.200			
22-11-69	Nilevar				

26.02.70 - Moëlle, faible densité cellulaire, absence de mégacaryocytes, érythropoïèse normoblastique 30,. lymphocytose 30 et plasmocytose 3 p.cent env.

N= Nilevar
C= cortancyl
s= sang

FASS...EL. HADI

(Evolution Hématologique)



3/ Base sanguine

taux de prothrombine 100%
rétraction du caillot (++)

AU TOTAL

Anémie de FANCONI chez un garçon âgé de douze ans, originaire d'Alger, associant un retard staturopondéral net, une microcéphalie, un retard mental, une assymétrie des plis palmaires avec un pli médian transversal à droite, un spinabifida de L_5, une agénésie de la 12e côte gauche et des anomalies calicielles rénales à une insuffisance médullaire globale mais prédominant sur les lignées érythrocytaires et plaquettaires, aggravée par une hyperhémolyse avec la présence de l'électrophorèse d'hémoglobine de type A et F. corticothérapie et androgénothérapie (stérandryl puis Nilevar) associées. Etat relativement constant pendant les deux années d'évolution, avec des épisodes de déglobulisation au cours du premier shéma thérapeutique, puis maintien d'un taux de globules rouges aux environs de 3 millions 500 mille unique ment sous Nilevar.

C O M M E N T A I R E S

NOTIONS ETIOLOGIQUES

Parmi nos cinq malades il y a trois garçons et deux filles ; leur âge au moment du diagnostic varié entre neuf et 14 ans ; une seule malade est jeune c'est la petite = DEL... Trois enfants sont d'origine berbère, pour les deux autres nous ne possédons pas de précisions.

La consanguinité des parents n'a pas pu être attentivement recherchée dans tous les cas; elle a été trouvée une fois (FASS...)

Le caractère familial de la maladie n'a jamais été mis en évidence avec certitude. Dans la fratrie du petit BOU... on retrouve un décès probablement du à une anémie au cours du jeune âge, qui est peut être lié à la maladie de FANCONI du petit malade, sans que l'on puisse avoir aucune certitude.

CLINIQUE

Il est assez surprenant de relever que les circonstances de découverte sont toujours d'ordre hématologique même chez les malades qui présentent des malformations évidentes ;absence de pouces chez DEL..; une oreille pratiquement inexistante chez AISS...., une luxation congénitale bilatérale des hanches chez GACH..., plutôt qu'un désintérêt des parents il est plus logique d'incriminer l'insuffisance du quadrillage médical. Il est vraisemblable que ces enfants n'ont pas eu l'occasion d'être présenté à un médecin avant leur hospitalisation ; les malformations évidentes ont pu être notées à la naissance et l'enfant n'a pu être suivi après les premiers jours ; il est possible enfin que l'accouchement se soit déroulé dans la famille, hors de toute assistante médicale.

Parmi les signes cliniques de la maladie de FANCONI le seul commum aux cinq malades est le retard staturo-pondéral, toujours net.

Pour ce qui est des signes cliniques considérés comme [illegible] microcéphalie est notée dans quatre cas sur cinq et des troubles neuro-sensoriels sont retrouvés également dans quatre cas = un strabisme ainsi qu'une hypotrophie du pavillon des oreilles chez DEL..., une hypoaccousie avec malformation du pavillon de l'oreille droite et du conduit auditif externe associée à des réflexes ostéo-tendineux vifs avec hypertonie des membres inférieurs chez AISS..., une hypotonie musculaire avec hyperlaxité ligamentaire chez GACH..., enfin des réflexes ostéo-tendineux vifs chez BOU...

Le retard psychique n'a jamais été apprécié de façon précise, mais seulement grossièrement soit par un pédiatre, soit par un hématologiste, et il est à peine besoin d'insister sur les difficultés particulières de cette appréciation. Les enfants proviennent le plus souvent d'un milieu familial fruste, ils n'ont fréquenté aucune école, et trois d'entre eux s'exprimant en Kabyle ne pouvaient communiquer que par le truchement d'un interprète : dans ces conditions, la notion même de retard psychique est toute relative.

Une mélanodermie a été observée chez trois malades. Dans un cas il s'agit des classiques tâches "café au lait ", bien limitées, peu nombreuses siégeant sur l'abdomen ; dans les deux autres cas il existe une pigmentation diffuse d'aspect réticulé, isolée chez FASS..., s'accompagnant de tâches pigmentaires chez BOUA...

Les malformations osseuses intéressent le plus fréquemment les mains puisqu'elles sont retrouvés dans trois cas = l'absence des pouces chez DEL..., un pouce droit d'aspect grêle chez AISS, enfin une assymétrie des plis palmaires avec un pli palmaire transversal à droite chez FASS... Les vertèbres et les côtes sont anormales dans deux cas = une spina bifida de L_5 et une atrophie de la deuzième côte gauche chez BOU..., une spina bifida de S_1 et une absence de la 12e côte droite chez FASS... Enfin la petite GACH... présente une anomalie des membres inférieurs (luxation congénitale bilatérale des hanches).

Parmi les malformations classiquement considérées comme plus rares nous avons été frappés par la grande fréquence des malformations rénales puisqu'elles ont été retrouvées quatre fois sur cinq et dans le cinquième cas (DEL...) l'urographie intra-veinause interrompue précocement en raison de difficultés techniques a montré une imprégnation plus mauvaise à gauche qu'à droite. En fait la fréquence réelle de ces malformations est vraisemblablement minorée faute de radiographies avec opacification des reins tirées par esprit de système.

Il y a intérêt non seulement à rechercher une malposition des reins = rein gauche pelvien (AISS...), ectopie du rein droit et malrotations du rein gauche (GACH...) mais aussi à analyser soigneusement les clichés ce qui permet d'observer des anomalies moins évidentes telle que l'atrophie de certains calices = groupe caliciel moyen à gauche (BOU...), groupes caliciels moyens bilatéraux (FASS...). La découverte d'une anomalie rénale chez un enfant atteint d'insuffisance médullaire doit faire rechercher les autres signes de maladie de FANCONI et présente ainsi une grande importance pour le diagnostic.

Quant aux anomalies endocriniennes elles sont absentes dans nos observations. La valeur de cette notation doit être tempérée puisque leur recherche n'a été que clinique ; aucun dosage homonal n'a été fait ; il est vrai que dans les états d'anémie profonde des perturbations hormonales sont observés et n'ont pas de signification particulière. Aucune malformation cardio-vasculaires n'a été mise en évidence.

HEMATOLOGIE

La numération des éléments figurés du sang mis constamment en évidencd une anémie puisque le taux des globules rouges est toujours inférieurs ou égal à 2.500.000 par mm^3, et une thrombopénie puisque le taux maxima des thombocytes est à 50.000 par mm^3, cette thrombopénie s'accompagnant d'un syndrome hémorragique intense chez deux malades (BOU...et GACH...), discret dans le troisième cas (FASS.)

La leucopénie est moins fréquente puisqu'elle n'est notée que chez deux malades. La petite GACH... a présenté un syndrome infectieux mortel au bout de six mois d'observations. AISS... a fait un panaris en cours d'évolution ; puisque ce malade a succombé à une transformation leucémique on peut se demander si la leucopénie n'a pas été le prélude de la myéloblastose.

Enfin il faut signaler l'existence dans un cas d'une érythroblastose sanguine chez un enfant de 12 Ans ; il pourrait s'agir de la simple manifestation d'une erythropoïèse extramédullaire, tentative de l'organisme pour compenser une hyperhémolyse (FASS....).

L'aspect morphologique des globules rouges sur le frottis est

classiquement représenté par une tendance à la macrocytose et à l'hyperchromie ; ce fait a été retrouvé dans un cas (BOU...) où l'on a noté l'existence de quelques macrocytes. Par contre une anisocytose témoin d'une microcytose a été observé dans trois cas et deux fois une hypochromie l'accompagnait.

L'examen de la moëlle osseuse est évidemment fondamental. La richesse des frottis médullaires est variable. Dans la règle la moëlle est pauvre et c'est ce que nous avons relevé dans quatre cas ; mais dans un cas on a noté une richesse moyenne (BOUA...). Il faut insister sur la possibilité de trouver des ilôts de myélopoïèse riche (FASS... et AISS...) à côté de zones pauvres en cellules jeunes.

L'érythroblastose peut être proportionnellement augmentée : 30% dans un cas (BOU...) et 40% dans un autre (GACH...). Enfin on peut noter des anomalies morphologiques des éléments rouges c'est ainsi que chez DEL... l'érythropoïèse, déprimée, comportait des macronormoblastes témoins d'un trouble de maturations nucléaires.

Cette érythropoïèse insuffisante s'accompagne certainement d'une mauvaise utilisation du fer ;c'est du moins ce que peuvent signifier les résultats des mesures de fer sérique faites chez deux malades: 350 microgrammes par 100 ml de sang. Nous n'avons pu prouver ce trouble de l'utilisation du fer car d'une part nous n'avons pas coloré les sidéroblastes et d'autre part nous n'avons pas pu étudier la cinétique du fer radio-actif.

La granulopoïèse est déprimée dans quatre des cinq cas.

Enfin la lignée plaquettaire est constamment pauvre puisqu'il n'a été pratiquement pas retrouvé de mégacaryocytes sur les frottis médullaires d'un de nos malades.

La trame est anormalement visibles dans un cas ; c'est aussi dans ce cas que sont notés des macrocytes ; enfin dans deux cas il existe une plasmocytose notable.

La ponction biopsie osseuse a confirmé dans deux cas l'insuffisance médullaire en montrant des cavités médullaires vidées de tissu hématopoïétique, auquel a fait place du tissu conjonctif et graisseux.

Si l'insuffisance médullaire est certaine dans tous les cas d'autres facteurs peuvent s'associés à elle, rendant plus complexe le mécanisme de l'anémie. En effet l'existence d'une hyperhémolyse a été prouvée dans deux cas = dans l'un il s'agit de signes indirects (BOU.. avec hyperbilirubinémie indirecte et hyperréticulocytose et dans l'autre cas le marquage des hématies du malade au chrome radio-actif a montré un net raccourcissement de leur survie (FASS...). Une hyperhémolyse est possible dans un troisième cas (BOU...) où existe une hyperbilirubinémie indirecte constamment élevée. Enfin un déficit en Glucose-6- Phosphate-Déshydrogénase de type intermédiaire a été décrit récemment dans un cas de maladie de FANCONI (VACCARO 1967); pour notre part nous l'avons recherché seulement une fois sans succès.

Chez deux de nos malades la persistance d'une hémoglobine de type foetal a été constatée dans deux cas avec un taux d'hémoglobine alcalino-résistante à 7,70 % dans un cas et à 14,10 % dans l'autre cas. On peut se demander si la persistance ou la réapparition d'une hémoglobine foetale ne correspond pas à un phénomène compensatoire ; en effet des études récentes (BLOOM et DIAMOND) faites chez des sujets présentant une insuffisance médullaire acquise a mis en évidence que le pronostic était meilleur chez les sujets ayant un taux d'hémoglobine alcalino-résistance égal ou supérieur à 400 mg par 100 ml de sang.

TRAITEMENT

Un traitement symptomatique a été institué en fonction de l'évolution; il a comporté essentiellement des transfusions sanguines et, plus accessoirement, les antibiotiques.

Le traitement à visée étiopathogénique a été fondé sur les corticoïdes et les androgènes.

Les corticoïdes ont été utilisés isolément deux fois dans un cas à dose relativment faible = 1 mg/Kg/jour (GACH...) dans l'autre cas à dose forte = 3 mg/Kg/jour (DEL...) ; cette thérapeutique s'est soldée par un échec dans les deux cas (suivi de cinq mois de GACH...; aucune amélioration chez DEL...).

La testostérone a été prescrite seule une fois (ASSS...), le résultat a été également mauvais puisque le petit malade a fait une leucémie aiguë rapidement mortelle.

Enfin l'association corticoïdes-androgénothérapie utilisant la testostérone puis le Nilvar de manière continue associée à une corticothérapie épisodique à la dose de 1,5 à 2 mg/Kg/jour a donné des bons résultats plus satisfaisants dans deux cas = stabilisation chez FASS..., au terme d'un an d'observation, stabilisation encore plus longue de BOU..., malgré des poussées inquiétantes.

L'attribution de ces bons résultats à l'association thérapeutique corticoïdes-androgènes et la possibilité de les voir se prolonger dans l'avenir méritent d'être brièvement discutées. Il faut d'abord relever que les deux malades qui ont bénéficié de cette modalité thérapeutique étaient âgés l'un de neuf et l'autre de 13 ans au moment où les premiers symptomes de leur maladie ont été suffisamment graves

pour justifier une hospitalisation ; il y a donc en une évolution spontanée déjà longue en dehors de tout traitement spécifique, ce qui peut faire contester ler mérites de celui-ci. Certes, on remarquera que le malade AISS.... a vu son affection décelée à 14 ans et que l'androgénothérapie isolée n'a pas prolongé son évolution = faut-il donc créditer l'association d'un corticoïdes à un androgène de résultats meilleurs que l'administration de l'un ou de l'autre isolément ? ou bien ne peut-on penser que l'anémie profonde de ce malade était le symptome initial de la transformation leucémique, et que jusqu'à ce stade l'affection était précisément bien tolérée sans aucun traitement ? Le devenir de BOU... et celui de FASS... permettra peut être de répondre à cette question. On ne peut se défendre d'un certain pessimisme cependant ; les auteurs qui ont longuement suivi leurs malades font tous état d'une rechute au moins après une rémission nette (SHAHIDI et DIAMOND, 1961 ; DESPOSITO et coll., 1964 ; NAJEAN et coll. 1969) etNAJEAN et ses collaborateurs concluent leur étude en notant que "la question de savoir si une pancytopénie idiopathique peut guérir après un traitement prolongé de plusieurs années, mérite des travaux ultérieurs, et exige un recul que nous n'avons pas encore".

EVOLUTION

L'allure évolutive de la maladie a été très variable, et elle est certainement en partie fonction, comme nous venons de le voir, de la conduite thérapeutique adoptée.

Deux décès ont été enregistrés: l'un en rapport avec une infection à type de broncho-pneumopathie d'allure virale au bout de cinq mois d'évolution, il faut insister sur le fait que cette malade présentait une leucopénie profonde (GACH..); l'autre âgé de 15 ans a présenté une transformation leucémique quatre mois après le diagnostic d'anémie de FANCONI a été porté ; on peut se demander s'il n'existe pas un rapport entre ce mode évolutif et la longue durée vraisemblable de la maladie puisque chez cet enfant le diagnostic a été porté tardivement (il était âgé de 15 ans).

Un troisième malade a été perdu de vue, mais elle était en très mauvais état à sa sortie de l'hopital.

Enfin deux malades ont eu une évolution relativement stable à l'exception de quelques périodes d'aggravation passagère répondant bien au traitement ; en effet l'un des malades âgé de 12 ans (BOU...) est actuellement dans un état satisfaisant après plus de quatre années de traitement; l'autre âgé de 11 ans est encore stabilisé après deux ans de traitement. En dehors de l'âge des malades et de la thérapeutique qui leur a été administrée associant les corticoïdes et la testostérone il faut insister sur le fait que ni l'un ni l'autre n'ont présenté de leucopénie sévère ce qui leur a épargné la survenue de complications infectieuses dont on connait la gravité dans ces états d'insuffisance médullaire.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1. L'anémie décrite par FANCONI en 1927 est en fait une pancytopénie due à une insuffisance médullaire constitutionnelle, associée à un retard staturo-pondéral et à des malformations somatiques plus ou moins nombreuses et plus ou moins constantes.

   Cette affection paraît exceptionnelle puisqu'il n'en a été rapporté guère plus de deux centaines de cas.

2. Nous apportons cinq nouveaux cas observés entre 1962 et 1970 à Alger : il s'agit de 3 garçons et de 2 filles âgés de 9 à 15 ans. Le caractère familial de la maladie n'a pas pu être mis en évidence de façon certaine, mais l'association à une insuffisance médullaire de multiples malformations suffit à assurer le diagnostic.

3. Il est frappant de constater que le diagnostic a été porté tardivement même lorsque les malformations somatiques étaient évidentes. On peut se demander si un examen hématologique comportant systématiquement un myélogramme ne devrait pas complèter l'examen de tout enfant atteint de malformations congénitales et de retard staturo-pondéral.

4. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont :

   - le retard staturo-pondéral, constant ;
   - des troubles neuro-sensoriels : quatre cas ;
   - des anomalies rénales : quatre cas ;
   - une pigmentation diffuse (deux cas) ou en taches (un cas) ;
   - des malformations osseuses : des mains (trois cas)
     des vertèbres et des côtes (deux cas)

5. Sur le plan hématologique :

   - l'anémie est constante (moins de 2.500.000 érythrocytes par mm3) de même que la thrombopénie, mais une leucopénie n'a été constatée au premier examen que dans deux cas

   - l'aplasie médullaire a été observée dans quatre cas, mais dans un cas la moëlle était relativement riche : il faut être averti de cette possibilité.

   - l'insuffisance médullaire s'associe à un trouble du métabolisme ferrique puisque dans deux cas le taux de fer sérique était à 350 microgrammes pour 100 ml.

6. L'insuffisance médullaire, principal facteur de la pancytopénie peut être compliquée d'une hyperhémolyse qui a été prouvée dans deux cas.

7. L'évolution spontanée de l'affection est constamment fatale, un tableau leucémique pouvant en marquer la fin. Un traitement à base d'androgènes (associé, ou non, à la corticothérapie) est susceptible d'obtenir de longues rémissions (deux cas) ; la notion d'une guérison possible n'est pas encore assurée.

T A B L E S - D E S - M A T I E R E S

	PAGES
INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	10
CHAPITRE I.	
ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE	13
CHAPITRE II.	
OBSERVATIONS PERSONNELLES	55
CHAPITRE III.	
COMMENTAIRES	77
CHAPITRE IV.	
CONCLUSIONS	89
BIBLIOGRAPHIE	

B I B L I O G R A P H I E

1- ALTHOFF H.
zur panmyelopathie FANCONI als zustandsbild multiplex abartugen.
Zùr für Kindhkd, 72, 267-292, 1953

2- ARENA G., INFORTUNA M., LONDRELLO A.
" su un caso di panmioloftisi de FANCONI "
Min. Ped. 37, 1729, 1967.

3- AUPHAN M.
sur deux cas d'anémie hypoplastique congénitale de l'enfant.
Thèse de Paris 1961.

4- BAUMAN Th.
konstitutionelle panmyelopathiee mit multiplen abortugen
(FANCONI syndrome)
Ann. Paediat (Basel) 177, 65-78, 142-174, 1951.

5- BARTA L. and TOSZEGI A. :
konstitutionelle panmyelopathise mit multiplen abartugen
(FANCONI Syndrome)
Ann. Paediat. (BASEL) 181, 117-125, 1953.

6- BEAUTYMAN W.
A case of FANCONI'S anaemia.
Arch. Dis in child ; 26, 238-240, 1951.

7- BERNARD J., BOIVIN P., CAEN J.
Les cytopénies hypoplastiques congénitales dissociées.
Purpura thrombopénique congénital avec mégacaryocytopénie.
Neutropénie congénitale.
Sem. des Hop. Paris, 32, 1597, 1956.

8- BERNARD J., MATHE G, NAGEAN Y.
" contribution à l'étude clinique et physiopathologique de la
maladie de FANCONI ".
Rev. Franç. Etud. Clin.
Biol., 3, 599, 1958.

9- BERNARD J., INCEMANS et HOVASSE
Les anémies hypoplastiques du petit enfant.
S.H.P. 76, 2985-2994, 1951.

10- BENJAMIN E.
Ubercine Selbstandige form der anamie im fruhen kinde salter
Geselbsch, Verhandl. Kinderh, 28, 119, 1911.

11- BLEYER K.
Indications that mongoloid imbecility is a gametic mutation of degressive type.
Amer. J. Dis. Child. 47, 342-348, 1934.

12- BLOOM G.E., WASNER S., GERALD P.S., and DIAMOND L.K.
Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia.
New Angl. J. Med. 274, 8-14, 1966.

13- BOIVIN P.
" La maladie de FANCONI et les aplasies médullaires congénitales"
Actual. Ped. lère Série, 5 , 93-104, DOIN, Paris, 1959.

14- BOIVIN P., BOUSSER J., ROBINEAUX R. et PRINGUET C.
Pancytopénie avec malformations multiples (Syndrome de FANCONI)
Présentation de trois nouveaux cas et revue de la littérature.
Arch. Franç. de Pédiatrie, XV, N° 10, 1289-1321, 1958.

15- BOUSSER J., BOUILLER J.M.
Le traitement despancytopénies idiopathiques sans splénomégalie.
" Le Sang " 29, 150-157, 1958.

16- BURKA E.R., MARKS P.A. :
" control of heamoglobin Aet F sinthesis haemoglobin formation in foetal and adult erythroïd cells "
Nature 204, 659- 1964.

17- BICKTON K.E., JACOBS P.A., COURT BROWN W.M. and DOLL.R.
A study of the chromosome domage persisting after X-ray therapy for ankylosting spondylitis.
Lancet 2, 676-684, 1962.

18- BOUE A.
" Action du virus de la rubéole sur les cellules embryonnaires humaines in vitro "
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol, XI, 569, 1966.

19- BOUSSER J. et NEYDE R.
La neutropénie familiale
Le Sang, 18, 521-529, 1947.

20- CANTOLINO S.J., SCHMICKEL R.D., BALL M. and CISAR C.F.
Persistent chromosomal aberrations folling radiodine therapy for thyrotoxicosis.
New Eng. J. Med. 275, 739-744, 1966.

21- COLETTA A., ESPOSITO Let. PALOMBY L.
Contribuo allo studio genetico della pancitopenia ipoplastica congenita con malformationi multiple tipo FANCONI.
La Pediatrica, 69, 93-101, 1961.

22- CASSIMOS CH. et ZANNOS L.
Congenital hypoplastic anemia associated with multiple developpemental defects (FANCONI'S syndrome)
Am, J. Dis. Child, 84, 347-350, 1952.

23- COLETTA S.
La sindrome di FANCONI (anemia aplastica con malformazioni multiple)
La Pediatrica, 61, 278-282, 1953.

24-COMBBISSON A.G.
Etude du mecanisme de 16 pancytopénies sans splénomégalie à l'aide des hématies marquées par le chrome radioactif.
" Le Sang, 29, 143-150, 1958.

25- CONDELL M. et SANSONE G.
Constitutional infantile panmyelopathy with multiple malformations (FANCONI anemia)
Helv. Paed. Acta, 7, 299-308, 1952.

26- CRISALLI M., MONTEVERDE R., SANSONE G.
" Considerazioni su due casi familiari di panmielopatue cronica primitiva (voc particulare riguardo ai rapporti con l'anemia di FANCONI tipica ")
Haematol, 40, 439, 1964

27- DACIE J.V. et GILPIN A.
Refractory anémia (FANCONI type) its incidence in three members of one family with in one case a reationship to chronic hemolytic anemia with nocturnal hemoglobinuria
Arch. Dis. Child, 19, 151, 1946.

28- DAWSON J.P.
Congenital pancytopenie associated with multiple congenital anomalies (FANCONI type).
Review of the literature and report of a twenty year old female

29- DELAGE J.M.
Pancytopenie familiale
Laval Medical, 21, N° 3, Mars 1966.

30- DE GROUCHY J., VALLEE G., DE NAVA C., LAMY M.
" Analyse chromosomique de cellules cancereuses et de cellules médullaires et sanguines irradiées in vitro "
Ann. Genet., Paris, 6, 9, 1963.

31- DEBRAY J. et NAJEAN
Etude clinique et hématologique d'un cas de maladie de FANCONI.
Path. BIOL. 7 , 1875-1880, 1959.

32- DELBEKE M.J.
Un cas d'anémie congénitale hypoplastique avec malformations multiples (Syndrome de FANCONI).
Maandsch, Kinderg, 25, 95-103, 1957.

33- DEBRAY J.
Les cytopénies sanguines congénitales d'origine medullaires.
Actualités Ped, 4° série, PP-331, 1962 DOJIN Editeur.

34- DEMIRAG B.
A propos d'un cas d'anémie hypoplastique avec malformations congénitales multiples (anémie de FANCONI)
Helv. Paed. Acta, 7, 296-298, 1952.

35- DIAMOND L.K.
Congenital aplastic anemia (FANCONI)
Textbook of Pediatrics, 6° Edit., P 955 W.B.S., Sanders Cie.

36- DIAMOND L.K., ALLEN D.M., et MAGILL F.B.
Congenital (erythroid) hypoplastic anemia.
Amer. J. Dis. Child., 102 - 423, 1961.

37- DREYFUS B.
Pancytopénies idiopathiques chroniques sans splénomégalie, sur l'étiologie dissimulée de certaines pancytopénies chroniques idiopathiques.
" Le Sang " 29, 88-99, 1958.

38- DREYFUS B.
Les agranulocytoses ou neutropénies chroniques primitives sans splénomégalie notable.
Rev. Hematol., 12, 250-261 , 1957.

39- EMERY J., GORDON (R.R.), RENDLE-SHORT J., VARADI S., WARRACK AIN.
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia with congenital deformities and a leucémoid blood picture in the Newborn.
Blood, 12, 567-576, 1957.

40- ESTREN S. et DAMESHEK W.
Familial hypoplastic anemia in childhood - report of eight cases in two families with benefical effect of splectomy in one case
Am. J. Bis Child, 73, 671-677, 1947.

41- ESTREN S., SNESS J.F., et DAMESHEK W.
Congenital hypoplastic anemia associated with multiple developmental defects (FANCONI) syndrome.
Blood, 2, 85-93, 1947.

42- FANCONI G.
Die mutationstheorie des mongolismus (M).
Schweiz Med Wschr, 69, 81-86, 1939.

43- FANCONI G.
" Die hypothese einer chrimosomen translocation zur Erklärung der Genetik der familiaren konstitutioneben panmyelopathie ".
Helv., Paed. Acta, 19, 29, 1964.

44- FANCONI
" Le anemie familiæe "
Min. Med. 37, 1729, 1967.

45- FANCONI G.
Familiäre infantile perniziosartige anämie
(Perniozioses blutbild und konstitution)
Jahrl. f. Kindh, 117, 257, 1927.

46- FRANCIS R.C., MOIR R.A. et SWIFT P.N.
The value of splenectomy in FANCONI's anaemia
Arch. Dis. Child. 30, 439-444, 1955

47- FEUILLEN Y.
Un de myelose aplasique. Observation et essai de classification nosologique.
Acta Paed. Belgica, 33, 185-191, 1949.

48- GASSER G.
" Panmyelopathien inn Kindersalter. Beitrag zur FANCONI anemia ".
Helv. Paed. Acta, 16, 752, 1961.

49- GATTO L., ALBEGIANI A.
Panmyelopatia con malformazioni multiple (" anemia di FANCONI ")
Comunicazioni al V congresso della sezione Sciliana della Soc. Ital. di Pediatria Palermo, 15-16 maggio in Riv. Ped. Sic., 10 19, 1955

50- GASSER G.
Communication personnelle.

51- GASSER G.
Aplasia of erythropoiesia : acute and chronic erythroblastomenias or pure (red cell) aplastic anemias.
in childhood Pediat. clin. N. America. 445-468, 1957.

52- GASSER G., ZELLWEGER H. et HOTZ.
Constitutional infantile panmyelopathy (FANCONI's anaemia)
6 th international congress of paediatries.
Zurich, Guide to exhibitions, P 53, 1950.

53- GERMAN J., Pugliatti GRIPPA L.
Div. of Hum. Genet. Dept. of Ped., Cornell. Univ. Med. Cell, New-York, N.Y.
Ann. Genet L43-154, 1966 - 9/4

54- GERMAIN D., REQUIN CH., ROBERT J. ,VIALA J.J., FREYCON F., avec la collaboration technique de Mme GAJA A.M.
" Les anomalies chromosomiques dans l'anémie de FANCONI (à propos de 6 observations personnelles ")
Pediatrie, XXIII ; 2, 153, 1968.

55- GENZ H.
Klinische Beobachtung und untersuchungen bei einen Fall von FANCONI anämia.
Arch. fur Kinderheihk, 145, 237-242, 1952.

56- GMYREK D. and SYLLM, RAPPORT I.
Zur FANCONI - Anämie (FA)
Analyse 129 Beschriebenen Fällen. Z.
Kinderheilk 91, 297-337, 1964.

57- GMYREK D., WITKOWSKI K., SYLLM-RAPPORT I. and JACOBASCH G. KINDER.
Klin, der Charté, Humboldt Univ.,
Berlin. DTSCCH Med. WSCHR. 92/38, 1701-1707, 1967.

58 - GOLDTEIN R.
Hypoplastic anemia with multiple congenital anomalies (FANCONI syndrome)
Am. J. Child. 89, 618-622, 1955

59- GUINAND-DONIOL J. et THELIN F.
Panmyelopathie constitutionnelle infantile et familiale.
Essai de traitement par la cortisone et l'ACTH.
Sem. de Paris, 28, 3319-3323, 1952.

60- GREENWALD H.M. et SHERMAN I.
Congenital essentiel thrombopenie
Am. J. Dis. Child, 38, 19-45, 1929.

61- GRISLAIN J.R., LEMOINE P., et MARTONZET
Nanisme type FANCONI avec myellose aplastique terminale
Arch. Fr. Pediat, 14, 415-422, 1957.

62- GURNEY, C.W., PIERCE M.I., SCHRIER S.E., CARSON P.E., JACOBSON L.O.
The stimulatory effect of " anemia plasma" in congenital hypoplastic anemia.
J. Lab. Clin. Med, 50, 821, 1957.

63- GUTTFREUND A.
Zwei fallen von morbus werhof in sanglingsalter.
Monat. fur Kindhk, 55, 436, 1953.

64- HEUYER, HURIZ et Mme DAUPHIN
Myelose aplastique avec infantilisme et malformations (syndrome de FANCONI)
Arch. Fr. Pediat. 2, 121, 1945.

65- HIGASHI O., HOSGKI E., et HIGUCHI M.
A case of FANCONI's syndrome with a study of peroxydase altwety of the erythron.
Arch. Dis. Child, 28, 259-362, 1953.

66- HJORTH P.
Two cases of constitutional anemia in children.
Nord. Med., 1313, 1940.

67- HOEFNAGEL D, SULLIVAN M., Mc INTYRE OR.
" Panmyelopaty with congenital anomalies (FANCONI) in two cousin "
Helv. Paedit. Acta, 3, 230 , 1966.

68- I.D.A. (N)
Comm. an 55me Congrès annuel de la Soc. Japonnaise Pédiatrie, 1952 cité in HIGASHI.

69- IMERSLUND O.
Hypoplastik anemia med multiple miadan nesler (FANCONI) anemi.
Nord. Med., 50, 1301-1314, 1953.

70- ISRAELS M.G.O. et WILKINSON J.F.
Idiopathic aplastic anemia. Incidence and menagement.
Lancet, 14 Janvier, 63-65, 1961.

71- JERAS J.
Redek primer aplastene anemye (syndrome FANCONI)
Zdrastweni vestnik, 22, 147-149, 1953.

72- JEUNE M., GERMAIN D., MOURIQUAND Cl., PRENAT CH.
Le début aplasique des leucoses aigues chez l'enfant.
Rev. Lyon Med., 7 , 13-24, 1958.

73- JEUNE M., GERMAIN D., CHARRAT A., DUE H. et RAMBAUD A.
Pancytopénie constitutionnelle avec malformations multiples (Anémie de FANCONI). Rapport d'un cas et revue de la littérature.
Pédiatrie, XII, n° 5, PP, 543-570, 1958.

74- JIMENEZ de ASUA, F. et ESCARDO F.
Anemia constitutional infantile con anomalies somaticas multiples (syndrome de FANCONI).
Rev. Clinica, 18, 977-992, 1947.

75- JONAIS J.H.P.
Some remarks on hemoglobinopathies with particular reference to thalassemia
J. Pediat. 59, 765-776, 1961.

76- JONES J.H.
" Foetal haemoglobin in FANCONI type anaemia "
Nature, 192, 982, 1961.

77- JOSEPH R.
Maladie de FANCONI.
" Encycl. Med. Chir. Mediatries "
t II, 4081, 8, 11.

78- KILLMAN S.A.
A case of pancytopenia in hypopituitarism with review of the hematological changes in clinical and experimental Pituitary insuffisiency.
Acta Haemat., 15, 34-45, 1956

79- KESSEL I. et COHEN H.
A case of FANCONI's anémia.
South Afric. Med. Journ. 27, 883-884, 1953.

80- KOSZEWSKI B.J. et HUBBARD T.F.
Congenital anemia in hereditary ectodermal dysplasia.
Arch. Fr. Dermato, 159-166, 1955.

81- KOSTMANN R.
Infantilis hereditaria. A new recessive lethal disease in man.
Acta. Paediat. 45, Supp, 105 (fév. 1956).

82- KUNZ H.W.
Hypoplastic anemia with multiple congenital defects.
(FANCONI syndrome)
Pediatries, 10, 286-292, 1952.

83_ LATO M., BISCATTI O.
Sulla mielosi aplastica dell' infanzia.
Presentazione di un caso.
Aggiorn. Pediatr 5_8, 493-508, 1954.

84- LANDOLT R.F.
Kongenital (new natale) thrombopenies.
Helv. Pediat. Acta, 3, 3, 1948.

85- LEVY W.
Aplastic anemia in sibbings with multiple congenital anomalies
(the FANCONI type)
J. of. Pediatr. ., 40, 24-41, 1952.

86- LAMY M.
Les applications de la génétique à la médecine.
Doin et Cie, Edit., Paris, 1944.

87- LOHR G.W., WALLER H.D., ANSCHUTZ F. and KNOPP A.
Hexokinase mangel in blutzellen bei einer sippe mit familiarer
panmyelopathie (type FANCONI)
Klin Wschr 43, 870-875, 1965.

88- LOHR G.W., WALTERH.D., HASCHUTZ F. KNOPP A.
Biochemische Defete in den Blutzllen bei familiaren panmyelopathie
(type FANCONI)
Humangenetk, 1, 383, 1965.

89 - LORENZK BENTIAG ZUM KRAUHEITSBILD DES SOGENANUTE
" FANCONI syndrome " (Kinderärztl Pracis).
25, 11-16, 1957.

90- LYNCH M S8. SHERMAN L., et ELLIOT F.G.
FANCONI's anemia
(Aplastic anaemia with congenital abnormalities)
Canada M.A.J., 71, 2736276, 1954

91- MACCIOTTA A., CAO A., CORDA R., TORIDO G., PALA P.
" ulteriore studio sulla sindrome anemica panemocitopenica di FANCONI con particulare reguardo a possibli aspetti di alterazioni cronosmiche ".
Ann. It, Pediat, 18,2, 85, 1965.

92- MACCIOTTA A., CAO A.
Contributo alla conoscenza della sindrome di FANCONI (mielosi globale aplastica con malformazioni diverse "
Ann. It, Ped, 10, 353, 1957.

93- MAC ALPINE S.G.
Familial hypoplastic anaemia with congenital abnormalities (FANCONI's syndrome) Repport of a case.
Glasgow Med. J , 35, 46-50, 1954.

94- MALLARME J., BOIVIN R.
Etude sur 24 cas de pancytopenie primitive non leucémique et non splénomagalique
" Le Sang" 29, 163-169, 1958

95- Mc CABE, C.M.E. LANGER D., GROSBY C.W.
" The coincidence of hemoglobin J and FANCONI's syndrome of hypoplastic anemia with hypoplasia of the splenen in young men "
Amer. J. Med., 23, 329, 1957.

96- Mac DONALD R. et GOLDSCHMIDT B.
Pancytopenia with congenital defects (FANCONI's anemia)
Arch. Dis. Child, 36, 349-361, 1961.

97- MARNS P.A. BURKA E.R.
Haemoglobin A and F formation in Thalassemia and other hemolytic anemias.
Science 144, 552, 1964.

98- MOURIQUAND C., PETET J.
Radiations ionisantes et chromosomes
Cahier Med. Lyon, 12, 1103, 1967

99- NAEGELI O.
Blutkranheiten und Blut-diagnostic. 5. Auff 1931
Jilius springer.

100- NEGRO R.C., RAMON GUERRA P. et PASEYRA P.
Anemie familial tipo FANCONI
Arch. Ped. Uruguay, 24, 243-353, 1953.

101- NILSON, L.R.
Chronic pancytopenia with multiple congenital abnormalities (FANCONI's Anemia).
Acta Paediat. Stockholm, 49, 518-529, 1960.

102- O'GORMAN HUGUES D.W.
Hypoplastiv anemia in infancy and childhood : Erythroid hypoplasia.
Arch. Dis. Child. 36, 188-361, 1961.

103- O'NEILL E. and VARADI S.
Neonatal aplastic anaemia and FANCONI's anaemia.
Proceed of the Eighth.
Ann. Meet. Maediatric Pathology club. 1962.

104- OSTERGREEN G., and WAKONIG T., TRUC M.
Apparent sub-chromatic breakage and the induction of labile states in cytological chromosome loci. Bot.
Not. 357-375, 1954.

105- PENROSE L.S.
Maternal age order of birth and developmental abnormalities J. Ment.
Sci. 85, 1141-1150, 1939.

106- PEREYRE J.
Deux observations d'anémie de cryptogénétique associée à des malformations chez le nourrisson. Rapport avec l'anémie de FANCONI.
Thèse de Paris, 1961.

107- PLUMER G.
Anomalies occuring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima.
" Paediatries ", 10, 687-692, 1952.

108- RENHOLD J.D.L., NEUMARK E., LIGHTWOOD R., CARTER C.D.
" Familial hypoplastic anemia with congenital abnormalities (FANCONI's syndrome)
Blood, 7, 915-1952.

109- RIEGER A., BALLOWITZ L.
Uber den Nachweis von irregulären antikorpen im blutserum bei konstitutioneller manmyelophtisie (FANCONI- anemia)
Arzl wsch., 10-19, 425-427, 1955.

110- ROHR K.
Panmyelophtisie familiale syndrome de FANCONI chez les adultes.
Blood, 4, 130-141, 1949.

111- SALA I., MOLARO G.L.
" contributo clinico allo studio della mielosi ipoplatica congenita familiare M. di FANCONI ".
Min. Ped. 13, 1117, 1961.

112- SAGUI G., OFFIDANI E., SALVATORE A.
" contributo clinico alla panmielopatia infantile constitutionale tipo FANCONI (anemia di FANCONI) "
Ag. Ped., 14, 109, 1963.

113- SASAKI M.S., and MEKINO S.
The demonstration of secondary constructions in human chromosomes by means of a new technique.
Amer. J. Hum. 15, 24-33, 1963.

114- SAKSELA E., and MOORHEAD P.S.
Enhaucement of secondary constrictions and the heterochromatic X. in human cells.
Cytogenetics 1, 225-244, 1962.

115- SACKS M.S.
Erythropoietin
Ann. Intern. Med. 48, 207-212, 1958.

116- SANSONE G., et CRISALLI M.
L'anemia di FANCONI. Ressegna sintetica e contributo clinico.
Minerva Pediat. 5, 971-986, 1953.

117- SEMALAIGNE, HUREZ.
Un cas de maladie de FANCONI (" Société de Pédiatrie des hôpitaux de Paris "
21 Décembre 1948.

118 - SHABIDI, N.T. and DIAMOND, L.K.
Testorterone induced remissions in aplastic anemia of both acquired and congenital types.
New Engl. J. Med., 1961, 264, 953.

119- SCHROEDER, T.M.
Cytogenetosche und cytologische befunde bei enzymopenischen panmyelopathien und pancytopenien. Familiare panmyelopathie typ FANCONI glutathion red uctase mangel. Anemie und megaloblastare vitamin B_{12} mangel, Anemie.
Humangenetik, 2, 287-316, 1966.

120- SCHROEDER T.M., ANSCHUETZ F. and KNOPP A.
Spontane chromosomen aberrationen bei familiärer panmyelopathie.
Human genetik, 1, 194-196, 1964.

121- SCHROEDER T.M.
Cytogenetischer befund und actiologie bei FANCONI-Anämid. Ein Fall von FANCONI- Anämie ohne hexokinase defekt.
Humangenetik 3, 76-81, 1966.

122- SCHMID W., SCAERER K, BAUMAN Th., and FANCONI G.
Chromosome brüchigkeit bei der familiaren panmyelopathie (typus FANCONI)
Schweiz Med., Wschr. 95, 1461-1464, 1965.

123- SHAHIDI N.T., GERALD P.S., and DIAMOND L.K.
New Eng. J. Med. 266, 117, 1962.

124- SILVER H.K., BLAIR W.C. et KEMP C.H.
FANCONI syndrome. Multiple congenital anomalies with hypoplastic anemia.
Am. J. DIS. Child. 83, 14-25, 1952.

125- SOREL R.
Une observation d'anémie de FANCONI.
Arch. Fr. de Ped. 14, 883-894, 1957.

126- SMITH C.H.
Hypoplastic and aplastic of infancy and childhood, with a consideration of the syndrome of non hemolytic anemia of the new born.
J. Pediat. 43-4, 457-482, 1953.

127- SMITH C.H.
Transfusions in Pediatric practice : indications and limitations.
Pediat. 17, 596-604, 1956

128- SPAET T.H., DAMESHEK W.
Chronic hypoplastic neutropenia.
Am. J. Med. 13, 35, 1952, 8 , 1501-1513, 1929.

129- STICH J.F., HSU T.C., RAPP F.
" viruses and ammalian chromosomes. Localisation of chromosomes aberrations after infection with herpes simplex virus ".
Virology, 23, 439, 1964.

130- SWIFT M.R. and HIRSCHORN K.
Dept. of Neurolog.
New York Univ. Med. 65/3, 496-503, 1966.

131- TADA K., KUKO T.
Anemie congenitale hypoplasique.
Arch. Fr. de Ped. 15, 183-194, 1958.

132- THEOCHARIS R.
Un cas de panmyelopathie constitutionnelle infantile et familiale.
Thèse Genève, Fac. de Med. n° 20071, 1951

133- TODARO G.J., GREEN H., and SWIFT M.R.
Susceptibility of humen deploid fibroblast strains to transformation by S. V40 virus.
Science 153, 1252-1554, 1966.

134 - TURPIN R., GERATZALI A. and ROGIER H.
Etude étiologique de cent quatre cas de mongolisme et considérations sur la pathogénie de cette maladie.
Prem. Congr. Fed. Int. Latine des Stés Eng.
1 Val. Masson Edit. Paris pp. 154-164, 1937.

135- Uehlinger E.
Konstitutionnelle infantile (Perniziosaartige) anämie.
Klin. Wschft, 8, 1501, 1929.

136- VACCARO R., PUXEDDU A. and BRUNETTI P.
Clin. Ped. Univ. di Pavia.
Haematologica 51/10, 745-770, 1966.

137- VAN. BUCHEN F.S.P., SANSONE N., et NIEWEG H.O.
Familial panmypenia with congenital abnormalities
(FANCONI's syndrome).
Acta Med. Scand. 149, 19-29, 1954.

138- VAN LEUWEN H.C.
Ein Fall von konstitutionnelle " infantiler perniziosaähalirher anämie " (FANCONI)
Folia Haemat. 49, 434, 1953.

139- VARELA M.A., STEINBERG W.H.
" Preanemic state in FANCONI's anemia "
Letter to the Editor
Lancet 566, 1967.

140- VILDOSOLA J. et EBERHARD R.
Syndrome di FANCONI, relate de tres casos.
Rev. Chilena. Pediat. 26 401-410, 1955.

141- WAARDENBURG P.T.
Mongolismus, in das menschliche ange und seine Erbanlagen
Nijff. Edit. La Haye, pp 44-48, 1932.

142- WAITZ R., MAYER G., Mme MAYER S.
La moelle osseuse dans les pancytopénies cryptogénétiques sans splénomégalie.
" Le Sang " 29, 126-143, 1959.

143- WEICKER H.
"Panmyelopathien im kindesalter "
Helv. Pediat. Acta, 16, 752, 1961.

144- WEICKER H. and FICHEL B.
Personal communication

145- WEILL P.E.
Myelose aplasique infantile familiale avec malformations et troubles endocriniens. Contribution à l'étude du syndrome de FANCONI
Sang, 12, 364-389, 1938.

146- ZETTERSTROM R., STRINDBERG B.
Sporadic congenital splenocytosis associated with congenital hypoplastic thrombocytopenia and malformations.
Acta. Paediat. 4711, 14-25, 1958.

147- ZELLWEGER H. et ZOLLINGER H.V.
Ueber einen sporadichen fall von konstitutioneller infantiler panmyelopathie FANCONI .
Helv. Ped. Acta, 1 , 382, 1945.

ADDENDUM

148- BLOOM,GE and DIAMOND L.K.
Pronostic value of fetal hemoglobin levels in acquired aplastic anemia
New England J. Med. 1968, 278, 304.

149- DESPOSITO F., AKATSUKA J., THACHER L.G. and SMITH N.J.
Bone marrow failure in pediatric patients cortisone and testoste one treatment
J. Med. 1964, 64, 685.

150- NAJEAN Y, SCHAISON G., DRESCH C., et ARDAILLON N. : Evolution tardive des pancytopénies chroniques traitées avec succès par les androgènes
Nouv. Rev. franç. Hemat., 1969, 9, 23